[Aus dem Institute für Pharmakologie und physiolog. Chemie.]

Vergleichende Versuche

über die

narkotischen und desinfizierenden Wirkungen der gangbarsten aetherischen Oele und deren wirksame Bestandteile.

Gekrönte Preisarbeit.

Von

Rudolf Geinitz.

Rostock 1912.
Kommissionsverlag von H. Warkentin.

[Aus dem Institute für Pharmakologie und physiolog. Chemie.]

Vergleichende Versuche

über die

narkotischen und desinfizierenden Wirkungen der gangbarsten aetherischen Oele und deren wirksame Bestandteile.

Gekrönte Preisarbeit.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Von

Rudolf Geinitz.

Rostock 1912.
Kommissionsverlag von H. Warkentin.

Sonderabdruck aus den
Sitzungsberichten und Abhandlungen der naturforschenden Gesellschaft zu Rostock.
Neue Folge. — Band IV. 1912.

Einleitung.

Vom biochemischen Standpunkte aus ist die zurzeit weitaus interessanteste und wichtigste Gruppe von Stoffen des menschlichen und tierischen Körpers die der Lipoide. Die Zeit, in der Pflüger unter allseitiger Zustimmung den Satz aufstellen durfte: „Das Eiweiss umschliesst das Rätsel des Lebens; nur das Eiweiss ist lebendig", ist vorüber. Jvar Bang[1]) sagt geradezu: „Der Satz, dass nur das Eiweiss lebendig ist, ist nicht nur nicht bewiesen, sondern er ist nicht einmal wahrscheinlich."

Damit möchte er natürlich nicht gesagt haben, dass das Eiweiss nichts mit dem Leben zu tun habe. Man kann, ja muss auch heute noch zugeben, dass das Eiweiss an vielen Lebenserscheinungen mitbeteiligt ist; aber die Hauptrolle spielt dabei die Gruppe der andern mitbeteiligten Substanzen, d. h. die der Lipoide. Sie existieren in jeder lebensfähigen Zelle; sie besitzen die für das Leben längst postulierte, aber irriger Weise den Eiweissen zugeschriebene Labilität und Reaktionsfähigkeit; sie verleihen durch die intime Mischung, in der sie mit Eiweisskörpern in den wichtigsten Körperzellen vorkommen, den Eiweissen ganz andere Eigenschaften, als diese an sich haben. Dank der Verbindung der Physiologie und Pharmakologie mit der physikalischen Chemie ist es gelungen, bestimmte Lebens-

[1]) Jvar Bang, Chemie und Biochemie der Lipoide. Wiesbaden 1911, S. 2.

erscheinungen an bestimmte Zellbestandteile gebunden und streng auf diese lokalisiert auffassen zu können (Overton). Auch die Pathologie hat von dieser modernen Auffassung ungeahnten Gewinn gezogen. Diese betreffenden Bestandteile der Zellen sind die Lipoidkörper. Es fragt sich nun, welche Lebenserscheinungen die Overton'sche Schule mit ihnen in Verbindung bringt. Ich gebe darüber die Zusammenfassung von J. Bang[1]) verkürzt wieder.

Ausser der mehr weniger hervortretenden anatomischen Abgrenzung der Zelle gegen ihre Umgebung durch Bindegewebsmembran, Zellulosemembran u. dgl. besitzt jede Zelle (vielleicht mit Ausnahme der Fettzellen) auch eine physiologische Abgrenzung gegen die Aussenwelt in Gestalt gleichfalls einer Membran, welche zwar kaum histologisch erwiesen werden kann, welche aber trotzdem nachweislich vorkommt, und welche aus Lipoidkörpern bestehen muss. Alles, was in die Zelle geht, und was aus der Zelle wandert, ist von der Lipoidmembran, welche eine semipermeable, d. h. eine halbdurchlässige Grenzschicht darstellt, abhängig. Diese Membran bildet sozusagen den Verschluss der Zelle, durch den die Stoffe ein- und auswandern. Andererseits ist dieser Verschluss für gewisse Stoffe nicht passierbar; diese können demgemäss nicht in die Zelle eindringen. Schliesslich ist bei gewissen Zellen der Verschluss für bestimmte Stoffe nur in einer Richtung passierbar; diese Stoffe können ohne Schwierigkeit eindringen, dagegen nicht auswandern — oder umgekehrt. Die Lipoidmembran ist deshalb ein ausserordentlich wichtiger biologischer Faktor der Zelle. Wird sie geschädigt, so wird das Leben bedroht; ihre Auflösung ist mit dem Tode der Zelle gleichbedeutend. In dieser Lipoidmembran haben wir also ein ausgesprochenes lebendiges Gebilde, welches die Nahrungsaufnahme und den gesamten Zellstoffwechsel vermittelt.

Sämtliche Gruppen der Arzneimittel und Gifte müssen daher betreffs ihrer Einwirkung auf die Lipoide neu durchgearbeitet werden. Wenn wir auch nicht die Hoffnungen der Sanguiniker teilen, nach denen fast alle wichtigen Fragen der Pharmakologie jetzt auf rein physikalisch-chemischem Wege extra corpus gelöst werden sollen, so ist doch zuzugeben, dass die früher viel diskutierte Frage, ob man nicht die wichtigsten Wirkungen der Alkaloide etc. durch Versuche im

[1]) Ebenda, S. 3.

Reagensglas mit Lösungen verschiedener Eiweisssubstanzen studieren könne, jetzt in den Hintergrund treten muss. So wollte man z. B. die Wirkungen des Chinins durch Elementarwirkung auf das Eiweiss der Ganglienzellen des Gehirns erklären, während wir jetzt wissen, dass das Chinin beim Verreiben mit Gehirnbrei zwar in der Tat gebunden und dadurch entgiftet wird; aber diese bindende und entgiftende Wirkung kommt nach Almagià[1]) nicht den Eiweissstoffen des Gehirnbreies zu, sondern den Lipoiden, unter denen das Lecithin eine Rolle spielt. Es ist selbstverständlich, dass unter solchen Umständen die in Lipoiden löslichen Arzneistoffe in erster Linie eine Neuuntersuchung erfordern, denn von ihnen kann man von vornherein einen leichten Eintritt in die Zellen und daher eine starke Wirkung erwarten. Unter den pharmakologischen Agentien, von denen sich eo ipso beträchtliche Lipoidlöslichkeit erwarten liess, stehen die aetherischen Oele oben an. Sie mussten mich daher zu einer Neubearbeitung geradezu reizen.

Da die Zahl der aetherischen Oele eine schier unübersehbare ist, musste ich mich natürlich auf eine kleine Auswahl beschränken. Da vom Standpunkt des Praktikers aus die offizinellen doch die wichtigsten sind und am häufigsten zur Verwendung herangezogen werden, so schien es mir von Nutzen, diese sämtlichst zu meinen Versuchen heranzuziehen. Einige andere fügte ich, weil sie mir besonders interessant schienen, mit ein. Da jedoch die aetherischen Oele Gemische sind, hielt ich es für äusserst wichtig, einzelne Bestandteile derselben, welche bequem zu beschaffen waren, ebenfalls zu prüfen und mit den Gemischen, aus denen sie isoliert worden sind, zu vergleichen. Da diese Bestandteile verschiedenen chemischen Gruppen angehören, gab mir dies willkommenen Anlass, mich darüber zu orientieren, ob etwa gewisse Gruppen, wie die der Terpene, der Alkohole, der Aldehyde durch gewisse Wirkungen charakterisiert sind, während diese anderen Gruppen abgehen.

Natürlich konnte ich die von mir ausgesuchten Oele und reinen Stoffe nicht nach allen Richtungen hin untersuchen; dazu würden Jahre erforderlich gewesen sein. Wohl aber schien es mir interessant, sie nach zwei ganz verschiedenen Richtungen hin zu prüfen, nämlich nach der narkotischen, wobei die Lipoidlöslichkeit in Nervenzellen die Hauptrolle spielen musste, und

[1]) Marco Almagià, Ueber die toxische Wirkung des Chinins auf die Nervencentren, Atta R. Accad. dei Lincei (5) 20, I, 1911, S. 592; Ref. in Chem Cbl. Jg. 1911, Bd. II, S. 376.

andererseits nach der antiseptischen, wobei vielleicht die Löslichkeit in den Lipoiden der Mikroben in Frage kam. Sollte die Reihenfolge der Mittel, geordnet nach der Stärke der Wirkung in beiden Versuchsreihen sich als dieselbe oder wenigstens als eine sehr ähnliche herausstellen, so würde damit ein bis jetzt ganz unbekannter Zusammenhang zwischen narkotischer und antimikrobischer Wirkung erwiesen werden, wie ein solcher z. B. zwischen der narkotischen und der antifebrilen Wirkung für viele Stoffe längst nachgewiesen ist.

Dass ich, um mit Bekanntem vergleichen zu können, bei den Versuchen über narkotische Wirkung einige gut bekannte Narkotika und bei denen über antimikrobische Wirkung einige genau studierte Antiseptika heranziehen musste, ist selbstverständlich.

Bezüglich der Geschichte der aetherischen Oele, ihrer Anwendung zu Spezereien, alkoholischen Getränken und ihrer allmählichen Verbreitung verweise ich auf die sehr interessante, neueste Zusammenstellung von Dr. Luftensteiner.[1])

Ihre narkotischen Eigenschaften wurden schon früh erkannt. Selbst zu chirurgischen Narkosen hat man sie schon vor Jahrzehnten mit herangezogen. Wenn man sich die Wirkungsweise, wie die Narkose zustande kommt, vorzustellen versucht, so ist auch für diese Substanzen von den alten Theorien, dass z. B. das Narkotikum aufs Vasomotorencentrum wirke und eine Gehirnanämie verursache, oder, dass nach Cl. Bernard eine Coagulation der nervösen Substanz, oder nach Dubois eine partielle Entwässerung einträte, abzusehen. Jetzt gilt eine neuere Theorie, nämlich die von Hans Horst Meyer[2]) und Overton[3]); sie ist auch in die meisten neueren Lehrbücher[4]) übergegangen, da sie die bei weitem einleuchtendste ist. Die schon 1874 von Lud. Hermann[5]) aufgestellte Vermutung, dass Lecithin, Cholesterin und Fette den gemeinsamen Angriffspunkt der Narkotika bilden, hat sich als richtig erwiesen. Aber Hermann hat nur die Hälfte der

[1]) Dr. Luftensteiner, Aether, Oele und deren Geruchträger. Pharmaz. Post, Nr. 70, 71. 44. Jahrg. Wien, Sept. 1911.

[2]) Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. Wien und Berlin 1910. Zweite Aufl. 1911.

[3]) E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

[4]) Heinz, Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. Jena 1905.

[5]) Lud. Hermann, Arch. f. Anat. und Physiol. Physiologische Abt., Jahrg. 1866

Definition; die andere Hälfte ist erst von Overton präzisiert worden. Nach ihm soll ein Narkotikum um so stärker wirken, je weniger es in Wasser, und je mehr löslich es in Fett ist, d. h. je mehr sich das Verhältnis $\frac{\text{Oel}}{\text{Wasser}}$ zugunsten des Oels verschiebt, je höher also der Teilungskoeffizient für das Oel wird. H. H. Meyer hat ganz unabhängig von Overton fast gleichzeitig denselben Gedanken ebenfalls ausgesprochen. Etwas löslich muss die Substanz natürlich in Wasser sein, um überhaupt resorbiert werden zu können. Das feste Paraffin zum Beispiel, das ja absolut wasserunlöslich ist, gelangt eben auch gar nicht in den Kreislauf, ist also indifferent. Die Wirkung des Giftes im Centrum selbst könnte man sich nach Rabl-Rückhard[1]) ja dann so vorstellen, dass die Protoplasmabewegungen der Centralorgane vorübergehend gelähmt werden, und die Zellen untereinander und gegen die Eindrücke der äusseren Sinnesnerven reizlos gemacht werden. Diese Theorie wird als die amöboistische bezeichnet.

Die aetherischen Oele, sowie ihre einzelnen Bestandteile sind nun Substanzen, die in Fetten und daher auch in Lipoiden beliebig löslich, in Wasser aber nur wenig löslich sind. Ob nun, wie Overton will, für die Stärke der narkotischen Wirkung eines Stoffes **nur** die rein physikalische Eigenschaft der Löslichkeit in Oel in Frage kommt, und die spezifischen, chemischen und pharmakologischen Eigenschaften dabei ganz ausser Acht gelassen werden können, erscheint mir zunächst unwahrscheinlich. Dagegen spricht sich auch z. B. K. Bürker[2]) aus: „Die Narkose kommt dadurch zustande, dass sich zunächst das Narkotikum seiner grossen Lipoidlöslichkeit wegen insbesondere im Nervensystem anhäuft. Diese Anhäufung genügt aber nicht, es kommt vielmehr zur chemischen Reaktion, indem das Narkotikum den aktiven Sauerstoff der nervösen Substanz mit Beschlag belegt. Dadurch wird der Sauerstoff dieser so sauerstoffgierigen Substanz entzogen, worauf es zu temporärer Erstickung derselben, verbunden mit Lähmung der physiologischen Funktion, kommt. Die bei der Oxydation des Narkotikums entstehenden Produkte erklären zum Teil die Säuerung des Organismus und indirekt die vermehrte Ammoniakbildung, die als ein Neutralisierungsvorgang aufzufassen

[1]) Ref.: O. Binz, Ueber Schlafmittel. Saekular-Artikel. Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 40.

[2]) K. Bürker, Münchener med. Wochenschrift, Jg. 57, Nr. 27, Juli 1910.

ist. Die mobilisierten und weiterhin zersetzten Fette und Lipoide können als Quelle des gegenüber der Norm reichlich gebildeten Azetons angesehen werden. Der veränderte Stoffwechsel überhaupt, der bei einer chemischen Indifferenz des Narkotikums gar nicht zu verstehen wäre, lässt die üblen Nachwirkungen der Narkose begreiflich erscheinen."

Ich werde bei Besprechung meiner eignen Versuchsergebnisse zu den angeführten Theorien Stellung zu nehmen haben.

Zunächst möchte ich, ehe ich das zum Verständnis meiner Versuche Nötige bespreche, kurz einige Arbeiten erwähnen, in denen schon früher die aetherischen Oele, insbesondere in ihrer Wirkung auf Kaltblüter, untersucht sind.

E. R. Kobert[1]) hat in seiner Dissertation eine umfassende und ausführliche Beschreibung der pharmakologischen Wirkung des Terpentinöls nach eigenen Versuchen an Kaninchen, Hunden, Katzen, Fröschen gegeben, in einer anderen gleichbetitelten Arbeit auch an gesunden und kranken Menschen, speziell Phthisikern, mit Terpentinöl experimentiert. Die Mengen, die Kobert für Narkose am Frosch, die hier ja vorwiegend interessiert, auf subkutanem Wege brauchte, entsprechen den von mir gefundenen Zahlen. Er erreichte mit 5 mg subkutan Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, mit 100 mg 3 Tage dauernde tiefste Narkose. Ich erzielte mit 37 mg tiefe Narkose in 24 Stunden. Zur Inhalation brauchte er, da es sich in seiner Arbeit nicht um die Bestimmung der Grenze handelte, stets höhere Dosen.

Marcusson[2]) hat das Pfeffermünzöl auf Kaninchen und Frösche wirken lassen, und es in milligrammatischen Dosen subkutan als ein Antidot zu Strychnin erkannt. Er konnte mit Dosen von 0,05—0,1 g Pfeffermünzöl, in Mandelöl gelöst, am Frosch den Strychninkrampf in kurzer Zeit unterbrechen, resp. ihn gar nicht zur Entwicklung kommen lassen, und umgekehrt durch Strychnin die narkotische Wirkung des Pfeffermünzöls hintanhalten.

Das Senföl ist genau von R. Henze[3]) studiert. Merkwürdigerweise hat er an Fröschen durch Injektionen in den Rückenlymphsack kein Excitationsstadium, sondern ein Depressionsstadium beobachtet. Er injizierte 0,3 ccm einer 1 %igen Emulsion, das sind also 3 mg, und bekam damit eine erhebliche Herabsetzung

[1]) E. R. Kobert, Inaug.-Diss., Halle 1877, Beiträge zur Terpentinölwirkung.
[2]) S. D. Marcusson, Inaug.-Diss., Halle 1877, Das Pfeffermünzöl.
[3]) Reinhold Henze, Inaug.-Diss., Halle 1878, Das aetherische Senföl.

der Reflexerregbarkeit, was er mit der Türk'schen Methode prüfte. Der Frosch erholte sich dann wieder. An Warmblütern, Kaninchen, Hunden und Katzen bekam Henze Krämpfe neben Lähmungserscheinungen. Trotzdem nimmt auch Henze, durch das Verhalten des Senföls zum Strychnin veranlasst, ein Excitationsstadium beim Frosche an. Er machte den Versuch, dass er einem Frosch 5 mg Senföl und 0,05 mg Strychninnitrat subkutan injizierte, einem anderen nur 0,05 mg Strychninnitrat. Der erste Frosch wurde bald hyperaesthetisch, bekam starken Tetanus und Opisthotonus, und war nach 25 Minuten gelähmt, nach 3 Stunden tot. Der zweite bot, ausser etwas Unruhe, nichts besonderes dar. Dieser Versuch beweist nach Henze ein kurzes und daher oft übersehenes Excitationsstadium. Diese Resultate stehen allerdings im Gegensatz zu meinen. Ich injizierte 5 mg und erhielt damit eine kolossale Aufregung, dann enormen Tetanus, der direkt in Totenstarre überging. Ein eigentliches narkotisches Stadium konnte ich nie beobachten, auch nicht an Fischen.

Bohm[1]) hat das Absinthöl bearbeitet, Schreiber[2]) das Rosmarinöl, jedoch nur in Versuchen an Warmblütern. Lapin[3]) hat in seiner Arbeit über die Camphergruppe das uns hier besonders interessierende Borneol und Menthol in eingehender Weise untersucht. Er konnte mit beiden Substanzen bei Dosen von ca. 20 mg einen Frosch in tiefe Narkose versetzen, die von völliger Erholung gefolgt war. Der von mir für Borneol gefundene Grenzwert bei subkutaner Applikation am Frosch ist 23 mg, stimmt also vorzüglich mit Lapin's Resultaten überein.

Eine sehr umfangreiche und eingehende Arbeit über ein ähnliches Gebiet ist ferner von Jürss[4]) aus dem Rostocker pharmakologischen Institut geliefert. Jürss fand, dass z. B. das Thujon in Dosen von 0,1 g subkutan beim Frosche sofortigen Krampfanfall mit dem sogenannten Pikrotoxinschrei mit gesteigerten Reflexen und ein darauffolgendes Stadium der Lähmung mit herabgesetzten Reflexen bewirkte, jedoch keine Curarewirkung. Kleinere

[1]) C. F. Bohm, Diss., Halle 1879, Ueber die Wirkung des aetherischen Absinthöls.

[2]) Paul Schreiber, Diss., Halle 1878, Das Rosmarinöl.

[3]) A. Lapin, Zur Pharmakologie der Camphergruppe und der aetherischen Oele. Inaug.-Diss., Jurjew 1893.

[4]) Dr. Fritz Jürss, Verlag Enke, Stuttgart 1904. Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen einiger als Volksabortiva benutzter Pflanzen, Tannacetum, Thuja, Myristica.

Dosen, z. B. 0,01 g, hatten nur das erwähnte Excitationsstadium ohne nachfolgende Lähmung zur Folge. Auch an Fischen hat das Thujon nach Jürss eine primär central reizende und sekundär lähmende Wirkung; auch das Myristicin und Isomyristicin ist auf Fische in der genannten Weise noch in Verdünnungen von 1 : 80000 wirksam. Auch diesen Stoffen kommt keine Curarewirkung zu.

Diesen ebengenannten Arbeiten, sowie auch noch einige weitere bei Jürss zitierte von Kobert[1]), Hildebrandt[2]), Lalou[3]), Guillery[4]), Husemann[5]) u. a. ergeben nun, dass man die aetherischen Oele und ihre Derivate ihrer pharmakologischen Wirksamkeit nach in 3 Gruppen einteilen muss:

I. in die, die nur centrale primäre Lähmung verursachen,
II. in solche, die erst central reizen und dann central lähmen, und
III. in solche, die periphere Lähmung im Sinne des Curare machen.

Meine Absicht war es nun nicht, die einzelnen Substanzen auf diese Eigenschaften hin zu prüfen, und sie in 3 Gruppen einzureihen. Vielmehr lag es mir in erster Linie daran, die für jeden einzelnen Stoff gerade für Narkose nötige Dosis festzustellen, um so die Substanzen von einem bestimmten Gesichtspunkt vergleichen zu können. Selbstverständlich wurde bei einer grossen Zahl Substanzen ein Excitationsstadium vor dem narkotischen beobachtet. Jedoch trat diese Beobachtung zurück und ist nicht in die Tabellen mit aufgenommen.

---

[1]) E. R. Kobert, Arch. f. exp Pathol. u. Pharmak. Bd. 15, 1882, S. 49.

[2]) Hildebrandt, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 48, 1902, S. 451.

[3]) Lalou, Contribution à l'étude de l'essence d'Absinthe et de quelques autres essence. Paris 1903.

[4]) Guillery, Bullet. Acad. Royal. Med. de Bruxelle, 1878, Bd. 12. Zitiert in Therapeutics, its principles and practice by H. C. Wood. Philadelphia, 1891, S. 808.

[5]) Husemann, Th., Studien über Krampfgift. Archiv f. exp. Pathol. und Pharmak. Bd. 8, 1878, S. 102.

Teil I.

1. Versuche über die narkotische Wirkung der aetherischen Oele.

Versuchsanordnung.

Meine narkotischen Versuche wurden an Fischen, Kaulquappen, Fröschen und Kröten vorgenommen, und zwar wurden für die Fischversuche kleine, ca. 60 g schwere Plötze, Leuciscus rutilus, verwandt, die sich als sehr geeignet und haltbar erwiesen. Einige Versuche, auch kleine Barsche zu benutzen, scheiterten an der grossen Empfindlichkeit dieser Tiere, die sich auch in fliessendem Wasser nie länger als ein, höchstens zwei Tage hielten. Gelegentlich kamen auch kleine 40—50 cm lange Aale zur Untersuchung, die sich aber als erheblich widerstandsfähiger gegen Narkotika herausstellten, als die andern Fische. Die Fische wurden in 3 Liter frisches Leitungswasser gebracht, diesem die entsprechende Substanz, die vorher in ca. 10 ccm Wasser, so fein wie möglich, zu einer milchigen Emulsion zerschüttelt war, zugesetzt, und das ganze gründlich durchgerührt. Als Grenzkonzentration wurde die angesehen, bei der der Fisch in 24 Stunden eine deutliche Narkose aufwies, d. h. wenn er ohne viel Spontanbewegungen ataktisch im Wasser lag und auf Kneifen mit einer Hakenpinzette absolut nicht mehr reagierte. Die Verdünnung, bei der dies Bild noch gerade beobachtet wurde, war dann die Grenzkonzentration, die für alle Stoffe aus der unten folgenden Tabelle Nr. Ia zu ersehen sind. Es bedeutet also z. B. 20000, dass eine Verdünnung von 1 : 20000 der betreffenden Substanz noch gerade wirksam ist. Alle Zahlen sind unter Berücksichtigung des spez. Gewichtes jeder einzelnen Substanz auf Gewichtsverhältnisse umgerechnet. Meist trat die Narkose, wenn sie überhaupt bei einer bestimmten Verdünnung erreicht wurde, schon nach 1—5 Stunden ein. Die Tiere wurden dann in frisches Wasser getan, und der Versuch galt nur dann als beweisend, wenn sie sich dort wieder völlig erholten, da ja natürlich der Tod auch einmal aus andern Ursachen während eines Versuches eintreten konnte.

Um die Anordnung bei den Fischversuchen zu erläutern, gebe ich hier einige Beispiele wieder:

1. Beispiel:

In 6 grossen, irdenen Schüsseln sind zu je 3 l frischen Leitungswassers $^1/_{10}$, $^1/_5$, $^1/_3$, $^1/_2$, 1,2 Tropfen Ol. Caryophyllorum durch Zerschütteln feinstens zugemischt. In jede Schüssel kommt um 10 Uhr morgens ein mittelgrosser, frischer, gesunder Fisch von ca. 50 g Gewicht. Schon nach 5 Minuten zeigen die beiden Tiere in den Schüsseln mit 1 und 2 Tropfen tiefe Narkose. Sie kommen in frisches Wasser und haben sich bereits nach 5 Minuten wieder völlig erholt. Alle andern 4 Tiere mit $^1/_{10}$—$^1/_2$ Tropfen zeigen bis nach 24 Stunden absolut keine Veränderung. Der Versuch wird in derselben Weise am nächsten Tag mit frischen Fischen wiederholt und ergibt genau dasselbe Resultat. Also liegt die Grenze bei 1 Tropfen pro 3 l Wasser. 24 Tropfen Ol. Caryophyllorum aus der Flasche getropft = 1 ccm. Spezifisches Gewicht 1,073. Konzentration also 1 : 67100.

2. Beispiel:

1. Fisch kommt in 3 l Wasser + 1 Tropfen Ol. Foeniculi. Bis nach 24 Stunden ist keinerlei Veränderung zu erkennen.

2. Fisch wird um 10 Uhr in 3 l Wasser + 2 Tropfen Ol. Foeniculi gesetzt. Um 12 Uhr ist er tot.

3. Fisch kommt um 12 Uhr in 3 l Wasser + 2 Tropfen Ol. Foeniculi. Nach 20 Minuten ist er ataktisch, aber noch berührungsempfindlich. Nach 1 Stunde bietet er das Bild tiefster Narkose dar. Er kommt in frisches Wasser, wo er sich schon nach 10 Minuten völlig erholt hat.

4. Fisch kommt in 3 l Wasser + 3 Tropfen Ol. Foeniculi. Schon nach $^1/_2$ Stunde ist er völlig narkotisch. Er wird in frisches Wasser getan, wo er sich jedoch nicht erholt. Er ist um 12 Uhr tot.

Mit denselben Mengen werden am nächsten Tag Wiederholungsversuche gemacht mit demselben Resultat.

Ergebnis: 2 Tropfen Ol. Foeniculi pro 3 l Wasser machen Narkose mit Erholung in frischem Wasser. 23 Tropfen = 1 ccm. Spezifisches Gewicht 0,970. Konzentration also 1 : 34535.

3. Beispiel:

1. Fisch kommt in 3 l Wasser + 10 Tropfen einer konzentrierten alkoholischen Cumarinlösung. In den nächsten 24 Stunden ist keine Veränderung wahrzunehmen.

2. Fisch kommt 10 Uhr in 3 l Wasser, mit dem 15 Tropfen einer konzentrierten alkoholischen Cumarinlösung gründlich vermischt sind. Bis zum Abend 7 Uhr ist keine Veränderung zu erkennen. Am nächsten Morgen ist der Fisch tot.

3. Fisch kommt nochmals in 3 l Wasser + 15 Tropfen Cumarinlösung. Auch dieser zeigt am selben Tage nichts, ist aber am nächsten Morgen tot.

4. Fisch wird in 3 l Wasser + 20 Tropfen Cumarinlösung gesetzt. Nach 2 Stunden tiefe Narkose. Er kommt in frisches Wasser und erholt sich hier binnen 1 Stunde vollkommen.

5. Fisch kommt in 3 l Wasser + 30 Tropfen Cumarinlösung. Nach 10 Minuten ist er ataktisch, nach $^1/_4$ Stunde völlig narkotisiert. Er kommt sofort in frisches Wasser, wo er sich in kurzer Zeit erholt.

Ergebnis, das nach mit denselben Resultaten verlaufenen Wiederholungsversuchen gezogen wurde, ist:

15 Tropfen konzentrierte alkoholische Cumarinlösung machen in 24 Stunden tot. 20 Tropfen machen in 2 Stunden Narkose mit nachfolgender Erholung bei rechtzeitiger Unterbrechung. Also ist 15 Tropfen als wirksame Grenzkonzentration anzusehen.

10 Tropfen dieser Lösung enthielten 0,07 g Cumarin. Konzentration also 1 : 28570.

4. Beispiel:

1. Fisch kommt in 3 l Wasser + $^1/_{10}$ Tropfen Carvacrol, das dem Wasser möglichst gleichmässig zugemischt ist.

2. Fisch kommt in 3 l Wasser + $^1/_5$ Tropfen Carvacrol.

3. Fisch kommt in 3 l Wasser + $^1/_3$ Tropfen Carvacrol.

Alle drei Fische sind nach 24 Stunden unverändert.

4. Fisch wird in 3 l Wasser + $^1/_2$ Tropfen Carvacrol gesetzt. Schon nach $^1/_2$ Stunde ist er narkotisiert, reagiert auf Kneifen absolut nicht mehr. Er kommt nun in frisches Wasser und erholt sich hier bald vollkommen.

5. Fisch kommt in 3 l Wasser + 2 Tropfen Carvacrol. Schon nach 2 Minuten ist er ataktisch. Der Versuch wird unterbrochen.

Diese, wie die am nächsten Tage gemachten Wiederholungsversuche ergeben: $^1/_2$ Tropfen pro 3 l Wasser ist die Grenze der narkotischen Wirksamkeit für Fische. 22 Tropfen = 1 ccm (aus der Flasche selbst getropft). Spezifisches Gewicht 0,985. Konzentration also 1 : 134010.

An Kaulquappen konnten nur einige Versuche unternommen werden, da die Tiere ja nur begrenzte Zeit zur Verfügung standen. Es waren ca. 3 cm lange Larven von Rana temporaria. Die Tiere waren in der Entwicklung schon ziemlich weit fortgeschritten, zeigten fast alle schon die vier Extremitäten. Die Versuche wurden analog den Fischversuchen angestellt.

Zum Verständnis der Methode seien nur 2 Versuche angeführt:

1. Beispiel:

1 Tropfen Ol. Cinnamomi wird im Reagenzglas mit ca. 10 ccm Wasser zu einer weissen Emulsion aufs kräftigste zerschüttelt, darauf zu 1 l frischen Leitungswasser getan und das ganze wieder energisch zerschüttelt. Hiervon werden nun 100 ccm in ein Trinkglas gegossen und 3 Kaulquappen hineingesetzt. Das Wasser, in dem diese im Vorrat gehalten waren, hatte etwa dieselbe Temperatur, wie das zum Versuch verwandte. Nach $^1/_2$ Stunde sind alle 3 völlig ataktisch und reagieren nicht mehr auf Berührungsreize, sie sind also narkotisch. Sie kommen nun in frisches Wasser, wo sie nach einigen Stunden völlig normal vorgefunden werden.

2. Beispiel:

$^1/_3$ Tropfen Ol. Cinnamomi wird in derselben Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben ist, in 1 l Wasser verteilt und um 10 Uhr 3 Kaulquappen dazugetan. Schon nach 1 Stunde zeigen die Tiere mässig starke Ataxie. Um 3 Uhr ist die

Ataxie stärker geworden. Auf Berührungen machen sie nur kurz dauernde Bewegungen. Die Narkose ist aber noch nicht sehr ausgesprochen. Um 7 Uhr dasselbe Bild. Auch bis zum nächsten Morgen wird keine tiefe Narkose erreicht.

Aus diesen und zahlreichen andern in genau derselben Weise ausgeführten Versuchen mit wechselnder Menge des Oels ergab sich für das Ol. Cinnamomi bei Kaulquappen 1 Tropfen pro 1 l Wasser als wirksame Grenze, was, da das spezifische Gewicht 1,063 ist, eine Konzentration von 1 : 60000 bedeutet.

An Kröten, Bufo vulgaris, von mittlerer Grösse wurden Inhalationsversuche unternommen. Die Tiere wurden unter Glasglocken von einem durchschnittlichen Rauminhalt von 6 Litern gesetzt, unter denen sich auf einem Stück Watte getropft die zu prüfende Substanz befand. Ebenfalls galt auch hier nur dann ein Versuch als beweisend, wenn die Tiere sich völlig erholten. Die Tiere waren, wenn die Substanz überhaupt wirkte, meist nach ca. 8—10 Stunden betäubt. Es wurden aber immer 24 Stunden abgewartet, da auch bei dieser Versuchsreihe 24 Stunden die Zeiteinheit war für den Grenzwert.

1. Beispiel:

Unter 4 Glasglocken von ca. 6 l Luftinhalt, die auf grossen Tellern stehen, wird je eine mittelgrosse Kröte gesetzt, zusammen mit Wattetupfern, auf die 1, 2, 3, 4 Tropfen Cymol gebracht sind:

Die Kröte, die 1 Tropfen inhaliert, zeigt bis nach 24 Stunden keine Erscheinungen.

Die Kröte mit 2 Tropfen erträgt noch 6 Stunden vorübergehend die Rückenlage, sonst lässt sie keine Anzeichen erkennen.

Die Kröten unter der Glocke mit 3 und 4 Tropfen sind nach 6 Stunden tief narkotisiert. Sie liegen in totaler schlaffer Lähmung da. Sämtliche Reflexe = 0, auch bei stärkstem Kneifen keinerlei Reaktion. Sie kommen in frische Luft, und zeigen am nächsten Morgen völlig normales Verhalten.

Die am nächsten Morgen angestellten Wiederholungsversuche haben denselben Erfolg.

Also ergibt sich für Cymol die Grenze der für die Inhalationsnarkose nötigen Menge als 3 Tropfen pro 6 l Luft. Das sind also, da 22 Tropfen = 1 ccm sind (aus der Flasche getropft) und das spezifische Gewicht des Cymols = 0,86 ist, 0,117 g.

2. Beispiel:

Auf 5 Wattebäusche werden 1, 3, 10, 20 Tropfen und 2 ccm Carvacrol getropft, und sofort unter 5 Glasglocken geschoben, unter denen sich je eine mittelgrosse Kröte befindet. Innerhalb der nächsten 24 Stunden ist bei keinem dieser Tiere auch nur die geringste Andeutung von Narkose wahrzunehmen.

Ergebnis: Auf inhalatorischem Wege ist bei Kröten mit Carvacrol keine Narkose zu erzielen.

3. Beispiel:

1. Kröte inhaliert unter Glasglocke 6 Tropfen, 2. Kröte 8 Tropfen, 3. Kröte 10 Tropfen Ol. Terebinthinae americanum. 1. Kröte zeigt nach 3 Stunden ziemlich Ataxie, kann sich aber auf Kneifen aus der Rückenlage umkehren. Sie lässt binnen 24 Stunden keine weiteren Stadien erkennen.

Kröte 2 und 3 sind nach 3 Stunden völlig narkotisiert, reagieren auf keinen mechanischen Reiz mehr. Sie kommen in frische Luft, wo sie sich bis zum nächsten Morgen völlig erholen.

Aus diesen und den erforderlichen Wiederholungsversuchen ergibt sich: 8 Tropfen Ol. Terebinthinae americanum sind nötig, um bei der Kröte inhalatorisch tiefe Narkose zu erzielen. Es folgt Erholung bei rechtzeitiger Unterbrechung. 22 Tropfen = 1 ccm. Spezifisches Gewicht 0,868. Grenze also 0,39 g.

4. Beispiel:

Unter 4 Glasglocken werden Kröten zusammen mit Wattebäuschen mit je $^1/_2$, 1, 2, 3 Tropfen Carvon gebracht. $^1/_2$ und 1 Tropfen sind in 24 Stunden ohne jede Wirkung.

Die Kröten, die 2 und 3 Tropfen inhalieren, sind nach 1 Stunde total narkotisch. Sie reagieren auf keine mechanischen Reize mehr. Die Pupillen sind sehr weit. Sie kommen beide in normale Verhältnisse, und sind in wenigen Stunden erholt. Die weiten Pupillen bestehen jedoch noch bis zum nächsten Tag.

Ergebnis: 2 Tropfen Carvon machen Inhalationsnarkose und Pupillenerweiterung. Der Narkose folgt völlige Erholung.

20 Tropfen = 1 ccm. Spezifisches Gewicht 0,953. Also: 0,095 g pro 6 l Luft.

Die Zahlen in der Tabelle Nr. 2 sollen also bedeuten: So viel g der Substanz pro 6 l Luft sind mindestens nötig, um in 24 Stunden eine richtige Narkose hervorzurufen. Anfänge von Narkose, blosse Ataxie und Incoordination, wurden nicht als solche gerechnet. Das Tier musste wie tot in totaler schlaffer Lähmung und ohne jede Schmerzempfindung daliegen.

Die gleichen Bedingungen galten bei den in Tabelle Nr. 3 aufgeführten Injektionsversuchen an Fröschen, Rana temporaria und esculenta, mittelgrosse Exemplare von ca. 30—40 g, die sich im Laufe der Untersuchungen hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit als gleich erwiesen. Ihnen wurde mit einer Pravaz'schen Spritze in den Rückenlymphsack die Substanz injiziert, die aufs feinste in physiologischer Kochsalzlösung zerschüttelt war. Die Narkose pflegte bei der subkutanen Darreichung ganz erheblich viel schneller einzutreten als bei Inhalation. Nach 3 Minuten bis 2 Stunden waren die Tiere in den meisten Fällen tief narkotisiert. Doch wurden auch hier regelmässig 24 Stunden abgewartet, und es galten auch hier nur die Versuche, bei denen sich die Tiere völlig

erholten, abgesehen von denen, wo Substanzen injiziert wurden, die, wenn überhaupt Narkose eintrat, den Tod regelmässig zur Folge hatten. Die Zahlen in der Tabelle bedeuten also die Anzahl von g, die gerade ausreichten, um, bei einem mittelgrossen Frosch injiziert, tiefe Narkose zu erzielen.

Ich führe als Paradigmata folgende 3 Versuche an:

1. Beispiel

für subkutane Injektionsversuche an Fröschen:

Zu 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung werden 5 Tropfen Eugenol getan und dies nun aufs kräftigste mehrere Minuten zerschüttelt, bis die Flüssigkeit gleichmässig milchig weiss aussieht. Hiervon wird 1 ccm also gleich $^1/_2$ Tropfen Substanz in eine Pravaz'sche Spritze aufgesogen und um 12 Uhr einer mittelgrossen Esculenta injiziert. Nach 20 Minuten befindet sich der Frosch in tiefer Narkose.

Einem zweiten Frosch werden in derselben Weise $^1/_5$ Tropfen injiziert, die ebenfalls binnen 20 Minuten tiefe Narkose zur Folge haben.

Ein dritter Frosch bekommt 1 Uhr $^1/_{10}$ Tropfen subkutan. Um 3 Uhr ist er tief narkotisiert. Auf Kneifen erfolgt keinerlei Reaktion mehr. Am nächsten Tag ist er normal.

Einem vierten mittelgrossen Frosch wird 10 Uhr vormittags $^1/_{20}$ Tropfen injiziert. Es wurde zu diesem Behufe 1 Tropfen auf 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung getropft, kräftig zerschüttelt, und hiervon 1 ccm genommen. Nach $^1/_2$ Stunde erträgt er die Rückenlage. Eine allgemeine mässig starke Parese ist zu erkennen. Nachmittags 3 Uhr ist er aber schon wieder völlig normal. Diese Dose genügt also nicht zur tiefen Narkose.

Am nächsten Tag werden mit Eugenol in derselben Weise Froschversuche angestellt, die dieselben Dosen ergeben.

Ergebnis: Mit $^1/_{10}$ Tropfen Eugenol, subkutan injiziert, kann man in kurzer Zeit tiefste Narkose beim Frosch verursachen, die in völliges Wohlbefinden des Tieres übergeht.

2. Beispiel:

1 Frosch bekommt um 11 Uhr $^1/_2$ Tropfen Limonen, das, wie im vorigen Versuch ausführlich geschildert, in physiologischer Kochsalzlösung zerschüttelt ist, in den Rückenlymphsack injiziert.

Frosch 2 und 3 bekommen 11 Uhr je 1 Tropfen subkutan.

Frosch 3 und 4 je 2 Tropfen.

Bei allen 5 Fröschen ist in den nächsten 24 Stunden nichts wahrzunehmen.

Frosch 5 und 6 erhalten um 11 Uhr je 3 Tropfen; um 3 Uhr können sie sich nur mit Mühe auf Kneifen umkehren. Es besteht bei beiden eine ziemlich hochgradige allgemeine Parese, jedoch noch keine Narkose, die auch bis zum nächsten Morgen nicht beobachtet wird.

Einem 7. Frosch werden 12 Uhr 4 Tropfen Limonen subkutan injiziert. Um 1 Uhr Parese und Ataxie; Tier kann sich noch mit Mühe aus der Rückenlage umkehren. Um 4 Uhr ist es völlig narkotisch und am nächsten Morgen tot.

Die Versuche werden in derselben Weise wiederholt und haben dasselbe Resultat.

Ergebnis: Das Limonen vermag erst in Dosen von 4 Tropfen = 0,16 g (21 Tropfen = 1 ccm, spezifisches Gewicht 0,846) beim Frosch auf subkutanem Wege Narkose herbeizuführen. Die Tiere erholen sich jedoch nicht wieder, sondern die Narkose geht in Tod über. Kleinere Dosen haben nur Parese und Ataxie zur Folge, keine völlige Aufhebung der Empfindung.

3. Beispiel:

Einer mittelgrossen Esculenta wird um 11 Uhr $^1/_{10}$ Tropfen Oktylalkohol in physiologischer Kochsalzlösung subkutan injiziert. Innerhalb der nächsten 24 Stunden ist keinerlei Veränderung zu konstatieren.

Einem zweiten Frosch wird $^1/_5$,
einem dritten $^1/_3$,
einem vierten $^1/_2$ Tropfen
injiziert, ebenfalls ohne jede Reaktion auszulösen.

Ein 5. Frosch, dem um 12 Uhr 1 Tropfen Oktylalkohol eingespritzt wird, zeigt bereits nach 10 Minuten Anfänge von Narkose. Die Bewegungen werden incoordiniert und träge. Nach $^1/_2$ Stunde ist er völlig narkotisch, nur die Cornealreflexe sind noch auszulösen. Die Narkose dauert am Nachmittag fort, und am nächsten Morgen ist der Frosch tot.

Frosch 6 bekommt nun wieder $^1/_2$ Tropfen subkutan, um 12 Uhr am nächsten Tag. Um 5 Uhr nachmittags ist er tief narkotisiert. Alle Reflexe sind erloschen. Auf stärkste mechanische Reize keine Bewegungen mehr. Am nächsten Tage ist er tot.

Da das Ergebnis mit Frosch 4 stark im Widerspruch steht, wird einem 7. Frosch nochmal dieselbe Dose von $^1/_2$ Tropfen injiziert. Er erträgt nach 6 Stunden die Rückenlage, Narkose besteht nicht, und am nächsten Morgen ist er völlig normal. Also musste man den Tod von Frosch 6 wohl auf andere Ursachen zurückführen. Frosch bekommt nun nochmal 1 Tropfen Oktylalkohol subkutan, was am Nachmittag völlige Narkose zur Folge hat, der am nächsten Erholung folgt.

Ergebnis: Mittelgrosse Frösche brauchen zur tiefen Narkose 1 Tropfen Oktylalkohol = 0,039 g subkutan. Der Narkose folgt vollkommene Erholung und normales Verhalten.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Ich habe die Grenzen der Wirkung für allé Stoffe übersichtlich in Tabellen eingetragen. Alle Tabellen sind so geordnet, dass die am stärksten wirkenden Oele beginnen, und dann in der Reihenfolge der Wirksamkeit die andern folgen. Zur besseren Uebersicht ist ausserdem jede Spalte noch in 5—6 Gruppen geteilt. Es sei noch erwähnt, dass nie ein Versuch allein als beweisend galt, sondern immer erst die nötigen Wiederholungsversuche mit gleichen Resultaten den Ausschlag gaben.

Im ganzen wurden über 1000 Einzelversuche über die narkotische Wirkung meiner Substanzen angestellt.

Eine Extrabemerkung möchte ich hier über das Senföl einschalten. Nach meinen Beobachtungen gehört es eigentlich nicht in eine Tabelle über narkotische Wirkung, denn es ist das einzige Oel, bei dem ich überhaupt keine Narkose, sondern nur Krämpfe beobachtet habe, unter denen die Tiere zugrunde gehen, und zwar bei jeder Art der Darreichung.

Die Frösche sind in maximalster Streckstellung des Rumpfes und sämtlicher Extremitätenglieder so hart und steif wie ein Brett, so dass man sie an einem Fusse wagerecht in die Höhe heben kann. Und zwar genügen minimale Dosen. Auch die Verdünnungen des Oeles in Wasser, in dem man einen Fisch unter riesiger Excitation schnell zum Absterben bringen kann, sind bei weitem die höchsten von allen aetherischen Oelen, nämlich von 1 zu über 1 Million, wenn es auch an die des Tephrosins (aus Tephrosia Vogelii), des bisher stärksten bekannten Fischgiftes, das Fische noch in Verdünnungen von 1 : 50 Millionen zu betäuben imstande sein soll, nicht heranreicht. Dies in dieser Beziehung wohl einzig dastehende Mittel gehört jedoch in eine andere Gruppe und soll hier nur erwähnt sein. Wohl aber liegt es nahe, einen Vergleich der narkotischen Wirkung der aetherischen Oele für Fische mit denen der Saponinsubstanzen anzustellen. Kobert[1]), der grosse Versuchsreihen über die Wirkung der Saponine, die dem Wasser zugesetzt wurden, auf Fische in Neapel angestellt hat, fand, dass diese Stoffe noch bei 200000facher, ja selbst bei 300000facher Verdünnung Fische zunächst lähmen, dann abtöten. Wenn wir vom Senföl absehen, liegen alle wirksamen Konzentrationen der aetherischen Oele für Fische unter 1 : 200000. Da nach Rosenthaler einzelne Saponine Laktone sind, und da dieser Satz wahrscheinlich zu verallgemeinern ist, lasse ich bezüglich ihrer Wirksamkeit auf Fische einige Bemerkungen über andere Pflanzenlaktone folgen. Hans Pries[2]) hat z. B. mit Xanthotoxin (enthalten in den Fruchtschalen von Fagara xanthoxyloides Lam.) Fische noch in Verdünnungen von 1 : 100000 betäubt. Die Zahl der Atemzüge stieg von 120, was etwa normal ist, auf ca. 200. Im frischen Wasser trat Erholung ein. Ferner erreichte er Narkose mit den zuletzt von J. Herzog als Laktone

[1]) R. Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904.

[2]) Hans Priess, Zur Kenntnis der Inhaltsstoffe von Fagara xanthoxyloides Lam. — Berichte der Deutschen pharmazeut. Gesellschaft. 21. Jahrgang, 1911, Heft 4.

charakterisierten Inhaltsstoffen der Meisterwurz, Osthol und Ostruthin, bei 1 : 10000 bis 1 : 50000.

Die Angaben, die Priess über die Oxycumarine macht, sie seien noch in sehr starken Verdünnungen wirksame Fischbetäubungsmittel, kann ich jedoch nicht bestätigen. Es wurden von mir das Glykosid des Aesculetins, d. h. das Aesculin sowie die Chrysatropasäure in ihrer Wirkung auf Fische untersucht. Chrysatropasäure hatte in einer Verdünnung von 1 : 37500 und Aesculin selbst bei 1 : 4000 nicht die geringste narkotische Wirkung.

Das Cumarin ist von Ellinger[1]) genau in seiner pharmakologischen Wirkung untersucht und auch Overton hat es auf Kaulquappen in einer Verdünnung von 1 : 12000 wirksam gefunden. Bei Injektionen von 1 cg Cumarin in Oel gelöst konnte Ellinger tiefe Narkose mit Erholung in 12—14 Stunden erreichen.

Da eine wässerige Lösung von Cumarin bei einem Gehalt von 1,7—1,8 ‰ bei Zimmertemperatur gesättigt ist (Ellinger), so war es, wie auch das Heliotropin in der von mir durchgehends geübten Injektionsweise, dass die Substanzen in physiologischer Kochsalzlösung zerschüttelt wurden, nicht anwendbar, da die Kanüle von dem sofort ausfallenden Cumarin, wenn es aus alkoholischer Lösung zugetropft wurde, verstopft wurde. Die von Ellinger als subkutane Darreichungsmenge gefundene Zahl würde aber meinen für Fische und bei Inhalation aufgestellten Zahlen sehr wohl einzureihen sein.

Von weiteren Gruppen von Stoffen, welche noch bei grosser Verdünnung auf Fische betäubend wirken, ist dann noch eine Reihe von chemisch indifferenten Bitterstoffen zu nennen, von denen das Pikrotoxin das bekannteste ist. Auch diese wirken wie die Saponine und die aetherischen Oele noch in grosser Verdünnung.

Fragen wir, was haben diese 3 Gruppen chemisch miteinander gemein, so kann die Antwort nur lauten: während die aetherischen Oele in Wasser nur sehr wenig, in Lipoiden aber sehr gut löslich sind, sind die von Kobert zu seinen Versuchen verwandten Saponine in Wasser ausserordentlich löslich, in Lipoiden aber fast unlöslich. Das Overton-Meyer'sche Gesetz ist also so ohne weiteres zur Erklärung der Wirkung sicher nicht

[1]) Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak. 1908, Suppl. zu Bd. 60, Schmiedeberg Festschrift.

verwendbar. Wohl aber kann man eine andere Beziehung zu den Lipoiden hier heranziehen. Sämtliche Saponine verbinden sich nämlich chemisch mit den Lipoiden oder wenigstens mit dem Cholesterin. Sobald diese Verbindung eingetreten ist, hat einerseits das Saponin seine Wirksamkeit völlig verloren; andererseits ist aber auch die Zelle, welche ihre Lipoide zu diesem Bindungsprozess hat hergeben müssen, gelähmt, wenn nicht gar tot. So erklärt sich die Wirkung beider Gruppen, d. h. die der aetherischen Oele und die der Saponine, also doch aus der Beeinflussung der Lipoide, aber freilich aus einer recht verschiedenartigen. — Ueber das Verhalten der Bitterstoffe zu den Lipoiden sind wir nicht unterrichtet.

Ich lasse nun die Tabelle 1a—1b folgen, welche die narkotische Wirkung auf Fische veranschaulicht, und zwar in Tabelle a nach der Stärke der Wirkung und in Tabelle b nach chemischen Gruppen geordnet. Jede Gruppe ist wieder nach der Stärke der narkotischen Wirkung angeordnet. Ehe wir aber einige Ergebnisse daraus in Worte fassen, müssen wir erst noch auch die anderen narkotischen Versuche anführen. Ich lasse daher auch noch Tabelle 2, 3 und 4 folgen:

Tabelle 1a.

Narkotische Versuche an Fischen.

Geordnet nach der Stärke der Wirkung.

Isosulfocyanallyl = Ol. Sinapis.	1 : 1320000	
Ol. Cinnamomi	180000	I. Gruppe.
Citral	153846	200000
Carvacrol	134010	bis
Ol. Thymi	133333	100000.
Carvon	125918	
Ol. Santali	116327	
Eugenol	111836	
Anethol	104587	
Ol. Terebinthinae graecum	86405	II. Gruppe.
„ „ gallicum	79493	100000
„ „ hispanicum	77304	bis
„ „ americanum	77304	50000.
Ol. Calami	71862	
Ol. Menthae piperitae germanicum	70000	
„ Anisi	67000	

50

Fortsetzung von Tabelle 1a.

Ol. Caryophyllorum	1 : 67000	
„ Menthae piperitae (Mitcham)	66666	
„ Carvi	62500	
Safrol	60560	
Heliotropin	45454	III. Gruppe.
Heptylalkohol	45000	50000
Ol. Rosae	41715	bis
„ Lavandulae	38764	20000.
„ Macidis	38527	
Oktylalkohol	38090	
Geraniol[1])	37500	
Ol. Foeniculi	34535	
Terpineol (flüssig)	32000	
Cumarin	28571	
β-Pinen haltige Fraktion aus Terpentinöl	28000	
α-d-Pinen	26806	
Borneo-Campher	26087	
Eucalyptol-Cineol	22000	
α-l-Pinen	20105	
Heptin	20080	
Benzaldehyd	18096	IV. Gruppe.
Oenanthol	16788	20000
Menthenon	16000	bis
Umbellulon	15000	10000.
Eulimen (d. h. künstliches Limonen)	13000	
Ol. Rosmarini	13333	
„ Juniperi	11320	
Cymol	10965	
Terpineol (cryst.)	10554	
Anisaldehyd	10164	
Ol. Citri	9157	V. Gruppe.
Chloroform	8070	10000
Fenchylisovalerianat	6345	bis
Bornylisovalerianat[1])	6300	1000.
Limonen	1040	
Chloralhydrat	286	
Alkohol	190	
Aether	166	

[1]) Chrysotropasäure macht bei 1 : 37500 und Aesculin bei 1 : 4000 noch keine Narkose.

Tabelle 1b.

Geordnet nach chemischen Gruppen, jede Gruppe nach der narkotischen Stärke auf Fische.

I. Nichtaromatischer Kohlenwasserstoff:	Heptin 1 : 20080
II. Aromatischer Kohlenwasserstoff:	Cymol 1 : 10965
III. Terpene:	β-Pinen haltige Fraktion 1 : 28000 α-d-Pinen 1 : 26806 α-l-Pinen 1 . 20105 Eulimen 1 : 13000 Limonen 1 : 1040
IV. Terpenderivat, welches weder Alkohol noch Keton ist:	Eucalyptol, Cineol 1 : 22000
V. Laktone:	Chrysotropasäure noch nicht bei [1 : 37500 Cumarin 1 : 28571 Aesculin noch nicht bei 1 : 4000
VI. Ketone:	Carvon 1 : 125918 Menthenon 1 : 16000 Umbellulon 1 : 15000
VII. Ester:	Fenchylisovalerianat 1 : 6345 Bornylisovalerianat 1 : 6300 Aether 1 : 166
VIII. Alkohole:	Heptylalkohol 1 : 45000 Oktylalkohol 1 : 38090 Geraniol 1 : 37500 Terpineol (flüssig) 1 : 32000 Borneol 1 : 26087 Oenanthol 1 : 16788 Terpineol (cryst.) 1 : 10554 Aethylalkohol 1 : 190
IX. Phenole:	Carvacrol 1 : 134010 Eugenol 1 : 111836 Anethol 1 : 104587 Safrol 1 : 60560

Fortsetzung von Tabelle 1b.

X.	Aldehyde:	Citral 1 : 153846 Heliotropin 1 : 45454 Benzaldehyd 1 : 13096 Anisaldehyd 1 : 10164 Chloralhydrat 1 : 286
XI.	Schwefelverbindungen:	Isosulfocyanallyl 1 : 1320000
XII.	Ganze aetherische Oele (gemischte):	Ol. Cinnamomi 1 : 180000 „ Thymi 1 : 133333 „ Santali 1 : 116327 „ Terebinthinae 1 : 86405—77304 „ Calami 1 : 71862 „ Menthae piperitae germanicum „ Anisi 1 : 67000 [1 : 70000 „ Caryophyllorum 1 : 67000 „ Menthae piperitae (Mitcham) 1 : 66666 „ Carvi 1 : 62500 „ Rosae 1 : 41715 „ Lavandulae 1 : 38764 „ Macidis 1 : 38527 „ Foeniculi 1 : 34535 „ Rosmarini 1 : 13333 „ Juniperi 1 : 11320 „ Citri 1 : 9157

Tabelle 2.

Narkotische Versuche an Kaulquappen.

Geordnet nach der Stärke der Wirkung.

Ol. Santali	1 : 387755
„ Anisi	111680
„ Calami	71862
„ Cinnamomi	60000
„ Terebinthinae graecum	57604
„ „ gallicum	53000
„ „ hispanicum	50703
„ „ americanum	50703
„ Lavandulae	25730
„ Menthae piperitae germanicum	23333
„ „ „ (Mitcham)	22222
Oenanthol	9370

Tabelle 3.

Inhalationsversuche an Kröten in Glocken von 6 Liter Inhalt.

Geordnet nach der Stärke der Wirkung.

Ol. Menthae piperitae germanicum	1 : 0,0142	I. Gruppe.
„ „ „ (Mitcham)	0,015	0,01 bis 0,1.
Heptylalkohol	0,017	
Ol. Sinapis	0,023	
„ Lavandulae	0,039	
„ Macidis	0,039	
Oktylalkohol	0,039	
Umbellulon	0,045	
Menthenon	0,085	
Carvon	0,095	
Benzaldehyd	0,11	II. Gruppe.
Ol. Rosmarini	0,113	0,1 bis 0,2.
Anethol	0,115	
Cymol	0,117	
Ol. Thymi	0,135	
Cumarin	0,14	
Heptin	0,149	
Chloroform	0,16	
Ol. Anisi	0,179	
Ol. Citri	0,207	III. Gruppe.
Heliotropin	0,22	0,2 bis 0,5.
Ol. Cinnamomi	0,25	
Safrol	0,25	
Eucalyptol	0,283	
Eulimen	0,31	
Limonen	0,32	
Ol. Terebinthinae graecum	0,347	
„ „ gallicum	0,377	
„ Carvi	0,384	
„ Terebinthinae hispanicum	0,39	
„ „ americanum	0,39	
Ol. Foeniculi	0,422	
α-d-Pinen	0,56	IV. Gruppe.
β-Pinen haltige Fraktion aus Terpentinöl	0,74	0,5 bis 1,0.
Borneo-Campher	0,92	
Eugenol	1,073	
α-l-Pinen	1,076	

Fortsetzung von Tabelle 3.

Anisaldehyd Ol. Calami Carvacrol Citral Ol. Caryophyllorum Geraniol Ol. Santali „ Juniperi Terpineol (flüssig) „ (cryst.) Fenchylisovalerianat Bornylisovalerianat	V. Gruppe. Bei 3 ccm und mehr keine Narkose.

Tabelle 4.

Injektionsversuche an Fröschen.

Geordnet nach der Stärke der Wirkung.

Ol. Menthae piperitae germanicum	0,00285	I. Gruppe.
„ „ „ (Mitcham)	0,0045	0,001 bis 0,01.
„ Sinapis	0,005	
Eugenol	0,005	
Ol. Cinnamomi	0,0064	
β-Pinen haltige Fraktion aus Terpentinöl	0,007	
Citral	0,0078	
Geraniol	0,008	
Ol. Calami	0,0083	
„ Thymi	0,009	
„ Caryophyllorum	0,009	
Carvacrol	0,009	
Terpineol (flüssig)	0,0093	
Carvon	0,0095	
Menthenon	0,012	II. Gruppe.
Ol. Lavandulae	0,013	0,01 bis 0,02.
„ Foeniculi	0,0141	
Umbellulon	0,0155	
Heptylalkohol	0,017	
Ol. Rosae	0,0184	
„ Rosmarini	0,019	
Terpineol (cryst.)	0,0192	

Fortsetzung von Tabelle 4.

Ol. Anisi	0,0205	III. Gruppe.
Borneo-Campher	0,023	0,02 bis 0,05.
Safrol	0,025	
Anethol	0,028	
Anisaldehyd	0,03	
Ol. Terebinthinae graecum	0,0347	
Oenanthol	0,036	
α-d-Pinen	0,037	
Ol. Terebinthinae gallicum	0,0377	
„ „ hispanicum	0,039	
„ „ americanum	0,039	
Oktylalkohol	0,039	
Ol. Macidis	0,039	
„ Carvi	0,048	
Ol. Santali	0,051	IV. Gruppe.
Benzaldehyd	0,0552	0,05 bis 0,3.
Heptin	0,06	
α-l-Pinen	0,066	
Ol. Juniperi	0,076	
„ Citri	0,082	
Eulimen	0,116	
Limonen	0,16	
Cymol	0,2	
Eucalyptol	0,283	
Fenchylisovalerianat	0,946	V. Gruppe.
Bornylisovalerianat	0,951	0,3 bis 1,0.

2. Kritische Besprechung der Ergebnisse.

Was die Inhalationsnarkose anlangt, die uns Mediziner ja bei flüchtigen Stoffen am meisten interessiert, so mussten zum Vergleich auch mit Chloroform Versuche angestellt werden. Dabei zeigte sich, dass das Chloroform der Intensität seiner Wirkung nach in die zweite Gruppe der Tabelle 3 einrangiert werden muss, aber doch von nicht weniger als 16 Stoffen an Wirksamkeit übertroffen wird. Nach K. B. Lehmann[1]) wirkt Chloroform auf Warmblüter binnen 40 Minuten narkotisch, wenn pro Liter durchgeleiteter Luft 85—120 mg Chloroform beigemischt waren. Bei 195 mg trat die Narkose nach 10 Minuten ein.

[1]) Lehmann, Arch. für Hyg., Bd. 74, 1911, S. 1.

Die von mir pro 1 l Chloroform-Luft, welche noch gerade völlige Narkose macht, gefundene Chloroformmenge für Kröten beträgt 64 mg. Das würden also, wenn man es mit den Versuchen mit den andern Substanzen vergleichen wollte, die ja immer durchschnittlich unter 6 l-Glocken gemacht waren, 386 mg entsprechen. Diese durch Rechnung gefundene Zahl, 384 mg, entspricht nun aber nicht dem wirklichen Verhalten, sondern es genügten unter einer 6 l-Glocke bereits 160 mg zur völligen Narkose, ein Zeichen, dass durch einfache Umrechnung beweisende Zahlen nicht gefunden zu werden brauchen. Hier muss stets der Versuch selbst die Entscheidung bringen.

Umgekehrt dürfen wir aus unsern Versuchen aber nicht etwa ohne weiteres schliessen, dass die 16 Stoffe, welche bei der Einatmung auf Kröten stärker narkotisch wirken als Chloroform, nun auch auf Warmblüter und auf den Menschen eo ipso stärker als Chloroform wirken werden. Es darf vielmehr nur die Möglichkeit ausgesprochen werden, dass einer oder der andere dieser Stoffe als Narkotikum für Warmblüter vielleicht verwendbar ist.

Bei einer immerhin starken Wirksamkeit auf Kröten auf inhalatorischem Wege muss es doppelt auffallend erscheinen, dass das Chloroform in der Tabelle für Fische noch weit ungünstiger plaziert ist als in der für Kröten, d. h. dass es mit unter den allerletzten Zahlen steht und von sämtlichen aetherischen Oelen in seiner Wirkung auf Fische übertroffen wird. Auch Alkohol, Aether und Chloralhydrat rangieren in ihrer Wirkung auf Fische in einer ganz anderen und zwar geringeren Grössenordnung als die aetherischen Oele.

Die narkotische Wirkung

1. von Carvon (1 : 125918) und von Ol. Carvi (1 : 62500) verhält sich wie 2 : 1.

2. Anethol 1 : 104587 und Ol. Anisi 1 : 67000.

3. Eugenol 1 : 111836, und 67000 Ol. Caryophyllorum. Daraus geht hervor, wie unberechtigt es war, in der vorigen Auflage des Arzneibuches diese 3 Stoffe als Synonyma der Ausdrücke Ol. Carvi, Anisi und Caryophyllorum anzusehen. Jetzt eben hat die Pharmakopoekommission diesen Fehler wieder beseitigt.

Die verschiedenen Terpentinöle und die bekanntesten Stoffe daraus (α-d-Pinen, α-l-Pinen) wirken keineswegs identisch, sondern die Terpentinöle stärker als die Pinene.

Das natürliche Limonen und das künstliche Eulimen wirken nicht nur nicht identisch auf Fische, sondern verhalten sich wie 1 : 13. Folglich können beide wohl kaum identisch sein.

So bin ich durch den Ausfall meiner Tabellen zu der Ansicht gekommen, dass geringe Löslichkeit in Wasser bei gleichzeitiger guter Löslichkeit in Oel nicht das **einzige** Moment der narkotischen Stärke der aetherischen Oele sein kann. Wie wäre es denn zu erklären, dass alle vier Tabellen Nr. I—IV, Versuche mit Fischen und Kaulquappen, Injektions- und Inhalationsversuche an Fröschen und Kröten, absolut verschiedene Reihenfolge aufweisen. Nicht dass etwa nur kleine Verschiebungen vorhanden wären, nein, Substanzen, die z. B. bei den Fischversuchen als die wirksamsten in der ersten Reihe stehen, wie das Ol. Santali, stehen bei den Injektionsversuchen in der zweitletzten. Da müssen noch andere Faktoren, und zwar die Resorptionsverhältnisse und gewisse sonstige chemische Eigenschaften der Substanzen mit in Frage kommen. Auch die Tatsache, dass eine ganze Reihe von Stoffen, die subkutan als äusserst wirksam erkannt wurden, auf inhalatorischem Wege (es wurden bis zu 3 ccm Substanz unter die Glasglocke gegeben) absolut keine Narkose zustande brachten, kann meines Erachtens auch nicht nur durch eine geringere Flüchtigkeit erklärt werden. Denn z. B. Citral, Carvacrol, Ol. Caryophyllorum besitzen alle einen ganz intensiven Geruch, sind also hinreichend flüchtig.

Die Verschiedenheiten der Wirkungsstärke bei verschiedener Darreichungsform bleibt also vorläufig wenigstens für mich noch unerklärt.

Teil II.

1. Versuche über die antiseptische Wirkung der aetherischen Oele.

Methoden zur Bestimmung der Stärke von flüssigen und flüchtigen Desinfektionsmitteln gibt es eine grosse Anzahl. Eine weit verbreitete ist z. B. die, dass man eine Platinöse einer Reinkultur in eine bestimmte Verdünnung des zu prüfenden Antiseptikums bringt, und nach einer bestimmten Zeit hiervon nun wieder auf Nährböden überimpft. Die Spuren des Antiseptikums, die sich nun auf dem Nährboden befinden, spielen keine Rolle und hindern das Weiterwachstum der Organismen, wenn diese eben nicht in der Lösung abgestorben waren, nicht. Man kann auf diese Weise also sehr genau und bequem die Grenzkonzentration, bei der gerade noch die Bakterien getötet werden, ausprobieren. So ist z. B. H. Martindale[1]) verfahren, der für eine Anzahl aetherischer Oele die antiseptische Kraft auf Reinkulturen von Bakt. Coli untersuchte und in Vergleich mit Phenol, das er als Einheit annahm, setzte. In ähnlicher, etwas modifizierter Form ist auch die antiseptische Kraft des Tribrombetanaphtol[2]) und vieler anderer neuer Antiseptika bestimmt.

Dieser Methode aber haftet nun der grosse Nachteil an, dass sie Resultate gibt, die in praxi nicht direkt zu verwenden sind. Sie schafft nämlich die denkbar günstigsten Verhältnisse für die Antiseptika und die ungünstigsten für die Bakterien, denn die Prüfung geschieht ja in eiweissfreien Medien; die Anwesenheit von Eiweiss und Lipoiden setzt aber die Wirksamkeit eines Antiseptikums ganz bedeutend herab, wofern es sich mit diesen verbindet oder irgendwie umsetzt. So ist es gekommen, dass die an Bouillonkulturreihen gefundenen Werte zu den Resultaten der Praxis ganz und gar nicht stimmten.

---

[1]) H. Martindale, Antiseptic Powers of Essential Oils. The Pharmaceutical Journal and Pharmacist. 3. Dez. 1910, S. 668.

[2]) s. Prospekte der Chem. Fabrik Ladenburg, Baden.

Die Reklameprospekte enthalten noch bis heute häufig zu hohe Werte für die Wirksamkeit einiger auf solche oder ähnliche Weise in eiweissfreiem oder eiweissarmem Medium geprüften Antiseptika. In der Praxis haben wir es eben doch, was die Behandlung von Wunden anlangt, fast ausschliesslich mit Bakterien in Eiweiss- und Lipoid-Medien zu tun, und so müssen denn auch Methoden angewandt werden, die die Verhältnisse in dieser Beziehung möglichst so gestalten, wie sie sich in der Natur vorfinden.

Eine ganz einfache, den Wert eines Antiseptikums nie überschätzende und daher als Ausgangsmethode nicht unpraktische und dabei auch noch recht bequeme Methode nun, die obigen Verhältnissen gerecht wird, ist die schon früher von Brüning[1]) und K. Kobert[2]) ausgearbeitete und auch von Kettenhofen[3]), Hildebrandt[4]) und Regenstein[5]) angewandte sogenannte Milch-Schwefelmethode: In die Milch selbst, ein ja stark eiweissreiches Medium, wird das Antiseptikum gebracht und wirkt nun also unter ganz ungünstigen Verhältnissen auf die ja, wie bekannt, normalerweise in jeder frischen Milch enthaltenen verschiedenen Bakterienstämme ein. Von diesen hat ein Teil die Fähigkeit, aus zugesetztem Schwefel Schwefelwasserstoff zu bilden, eine Eigenschaft, die bequem als Indikator zu benutzen ist.

R. Kobert, der diese Methode ersonnen hat, hatte dabei folgende Gesichtspunkte. Zunächst sollte ein Medium gewählt werden, das alle für das Wachstum von Mikroben nötigen Stoffe reichlich enthält und nicht erst mühsam zusammengemischt zu werden braucht. Es sollte ferner überall zu beschaffen und billig sein. Es sollte ferner gleich von vornherein gewisse schwer abzutötende Mikroben enthalten. Alle diese schwer zu erfüllenden Anforderungen fand R. Kobert eben nur bei der Milch erfüllt und darum wählte er diese, und zwar die käufliche, nicht über 24 Stunden alte Kuhmilch sauberer Milchwirtschaften. Die in

[1]) Brüning, Ueber das Verhalten des Schwefels zu Milch und Milchpräparaten etc. Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therapie. Bd. III, 1906. — Derselbe, Aether. Oele und Bakterienwirkung in roher Kuhmilch. Centralbl. f. innere Med. 27, 1906, Nr. 14. Vgl. Schimmels Bericht, Oktober 1906, 155.

[2]) Karl Kobert, Ueber die antisept. Wirkung terpenfreier und terpenhaltiger aether. Oele. Pharmaz. Post 40: 627—670. 1907 u. Schimmels Bericht 1906, Okt.

[3]) P. Kettenhofen, Arch. Internat. de Pharmacodyn. 1907, Vol. 17, S. 282.

[4]) H. Hildebrandt, Deutsche Aerzte-Ztg. 1908.

[5]) Hans Regenstein, Studien über die Anpassung von Bakterien an Desinfektionsmittel. Diss. Breslau 1912.

dieser sich findende Flora, welche man die „Mikroben der normalen Handelsmilch“ nennt, und über die weiter unten noch geredet werden wird, wächst in der Milch ausgezeichnet gut und kann nur durch sehr energisch wirkende Antiseptika in ihrer Vermehrung und ihrer biochemischen Tätigkeit gehindert werden. Diese Tätigkeit besteht, soweit sie uns hier interessiert 1. in Säurebildung und z. T. davon abhängig 2. in Koagulation des Kaseins; endlich 3. in Schwefelwasserstoffbildung aus zugesetztem, reinem Schwefelpulver. Diese Schwefelwasserstoffbildung kommt also auf ganz anderem Wege zustande als die beim Kochen der Milch oder beim Erwärmen mit KOH vor sich gehende. Während letztere beide auf einer Abspaltung durch Kochen aus dem Cystinkomplex beruhen, handelt es sich in unserem Falle um ein Zusammenwirken eines Mikrobenenzyms mit unorganischem, feinverteiltem Schwefel und den Eiweissubstanzen der Milch, wobei schon bei 38° nach wenigen Stunden so viel H_2S gebildet ist, dass nicht nur die Milch damit erfüllt ist, sondern auch das im Reagenzglas darüber befindliche — stets möglichst gleich zu wählende — Luftvolumen. In diesem lässt sich der H_2S durch ein schon vorher zwischen Wattepfropf und Glaswand eingeklemmtes Bleiacetatpapier rasch deutlich nachweisen. Ein Fehler, der wohl bei den Versuchen von Brüning und von K. Kobert vorgekommen sein mag, den ich aber bald vermeiden lernte, kann bei sehr fettreicher Milch durch die sich oben absetzende dicke Rahmschicht, die den H_2S nicht durchlässt, bedingt werden. Wenn man aber bisweilen die Gläschen neigt und etwas schüttelt, findet ein solcher Abschluss nicht statt.

Zeitlich kann die H_2S-Bildung dem Dickwerden der Milch lange vorausgehen. Man tut aber natürlich gut, auf alle drei Kriterien der biochemischen Tätigkeit der Milchbakterien zu achten, d. h. auf H_2S-Bildung, auf Koagulation und auf Sauerwerden.

Ich will natürlich durch Bevorzugung dieser Prüfungsmethode die gewöhnlichen bakteriologischen Prüfungsmethoden der antibakteriellen Kraft meiner Mittel nicht ausgeschaltet wissen. Bei der grossen Zahl meiner Stoffe schien es mir aber zum Zweck der Vergleichung meiner Stoffe genügend, diese bequeme Methode zu wählen. Es wird sich empfehlen, die von mir herausgefundenen stärksten Antiseptika dann nach den andern Methoden auf Entwicklungshemmung nachzuprüfen.

Es handelte sich also bei meinen Versuchen um die Schwefelwasserstoffbildung durch lebende Bakterien, nicht um die

Wirkung von Fermenten. Ich betone dies deshalb nochmals ausdrücklich, da Schmidt[1]) Seligmann gegenüber behauptet hat, dass für die Reduktion in frischer Milch Bakterien oder durch sie entstandene Abbauprodukte des Kaseins nicht in Frage kommen, sondern dass Entfärbung von Methylenblaumilch auf Fermentwirkung beruhe. Er stützt diese Ansicht durch Versuche, auf die näher einzugehen hier nicht der Platz ist. — „Um in Wirksamkeit treten zu können, bedarf das Ferment der Anwesenheit eines Aldehydes, von denen das Formalin vermutlich am besten geeignet ist, denn die Entfärbung, die ja einen Reduktionsvorgang darstellt, geht bei Zusatz von Formalin bedeutend schneller vor sich. Bei älterer roher Milch, sagt Schmidt, kann sowohl die Entfärbung formalinhaltiger Methylenblaulösung, wie auch die Spaltung von H_2O_2 durch Bakterien hervorgerufen werden. Bei ersterer wirkt der Formalinzusatz im Gegensatz zu der Fermentreaktion, zu deren Zustandekommen er notwendig ist, Bakterien gegenüber hemmend."

Diese Ansicht der Wirkung eines Fermentes, die von Raudnitz, Pozzi-Escot, Hecht u. a. geteilt wird, wird von Seligmann, und was Schwefelwasserstoffbildung anlangt, von Brüning u. a. bestritten. Auch ich selbst bestreite sie durchaus. Brüning konnte nämlich u. a. feststellen, dass Ziegen-, Kuh- und Frauenmilch, wenn sie möglichst steril entnommen und frisch untersucht werden, Schwefel nicht zu hydrolysieren vermögen.

Nun noch einige Angaben über die normalen Milchbakterien. Da ihre Benennung erheblich schwankt, muss ich auf diese Frage eingehen. Nach K. B. Lehmann[2]) sind die regelmässigen Bewohner der Milch, die die Säuerung und Gerinnung veranlassen, der Streptococcus acidi lactici Grotenfeldt (Fortschr. d. Medizin 7, 124, 1889) als der wichtigste, und das Bakterium acidi lactici Hüppe als zweitwichtigster Mikrob zu nennen. Als dritter Typus kommt noch der von Henneberg genauer beschriebene Bacillus Delbrücki Leichmann in Betracht, der zu den sogenannten langen Milchbakterien gehört.

Ueber den Streptococcus acidi lactici Grotenfeldt sagt Lehmann u. a. folgendes: „Synonyme: Der Organismus

[1]) H. Schmidt, Ueber sog. Reduktion der Milch. — Arch. f. Hygiene, 1906, Bd. 58, S. 313.

[2]) K. B. Lehmann u. R. O. Neumann, Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriol. Diagnostik. Teil II, München 1907. Verlag von J. F. Lehmann.

hat viele Namen erhalten. Er ist zuerst von Grotenfeldt beschrieben und benannt worden; Kruse (C. B. O. 34, 737) gebührt das Verdienst, in neuester Zeit auf seine Streptococcennatur und seine Analogie mit den übrigen Streptococcen aufmerksam gemacht zu haben (Entzündungserregung und Milchsäurebildung). Die praktische Bedeutung gegenüber dem Hüppe'schen Bact. acidi lactici erkannte zuerst Leichmann, und unabhängig davon Günther und Thierfelder, die ihn als Kurzstäbchen auffassten. Leichmann nannte ihn Bact. lactis acidi; dieser Name war aber bereits von Marpmann an einen andern Organismus vergeben und Leichmann hatte ausserdem noch einen Bacillus lactis acidi beschrieben, der Konfusion in die Nomenclatur brachte, wenn man Bacillus und Bacterium nicht unterschied. Diese Fehler vermeidet der von uns in der 1. Auflage dieses Buches gegebene Name Bacterium Güntheri L. et N., der sich viele Freunde erworben hat. Später als unsere Namen ist auch der Name Bacillus lacticus Kruse (jetzt Strept. lacticus Kruse) entstanden. Neuerdings hat Kozai den Namen Bacillus acidi paralactici vorgeschlagen (Z. H. 31. 372). Vgl. darüber unten. Benannte Formen dieser Art siehe bei Mc. Donell (C. B. L. 4. 12). Utz hat diesen Organismus neuerdings in einer von K. B. Lehmann angeregten, aber von Utz ganz privatim ausgeführten und publizierten Arbeit mit Bact. acidi lactici zu Unrecht identifizieren wollen (C. B. L. 11. 600)."

„Vorkommen: In jeder gesäuerten Milch nach Leichmann, Günther, Thierfelder und Kozai reichlich vorhanden. Wir bestätigen die grosse Häufigkeit des Organismus in saurer Milch; in Milchzuckeragarplatten aus in der Kälte sauer gewordener Milch erhielten wir ihn fast in Reinkultur. Er scheint der wichtigste Milchsäurebildner in der Milch zu sein. Höllinger (C. B. R. 36. 659) fand ihn geradezu in jeder Milchprobe. Doch ist fast stets in grösserer Zahl auch Bact. acidi lactici zu finden, namentlich wenn die Milch bei Bruttemperatur säuert, wobei dann auch der von Kozai (Z. H. 31. 372 und 38. 386) beschriebene Micrococcus acidi paralactici liquefaciens hallensis, welcher Rechtsmilchsäure bildet, gelegentlich mit auftritt."

Ueber das Bacterium acidi lactici heisst es u. a. bei Lehmann: Synonym ist Bact. lactis aerogenes, das jetzt allgemein als identisch anerkannt ist (Kruse, Würtz und Leudet). Bildet aus Trauben- und Milchzucker unter kräftiger

Gasentwicklung ein Gemisch von Milchsäure und Essigsäure, zuweilen Spuren von Alkohol. Auf zuckerfreien Nährböden schwache indolfreie Schwefelwasserstoffbildung.

Vorkommen: Von Hüppe in Berlin und von Hüppe-Schülern in verschiedenen leichten Modifikationen aus saurer Milch regelmässig gezüchtet."

Von Interesse ist ferner eine Notiz aus dem Vortrag von Dr. Eberlein[1]) über die technische Verwendung der Bakterien in milchwirtschaftlichen Betrieben, in der die älteren Anschauungen durchweg bestätigt werden.

Es heisst dort: „Als das typische Milchsäurebakterium, welches die spontane Gerinnung der Milch herbeiführt, gilt jetzt allgemein Bact. lactis acidi Leichmann (also unser Strept. acidi lactici Grotenfeldt), ein kurzes coccenförmiges Stäbchen, meist paarig auftretend, 0,5 – 0,6 Mikra breit und 1 Mikron lang. Die Gerinnung der Milch erfolgt dadurch, dass das Bakterium den Milchzucker zu Milchsäure vergährt und diese mit dem Kalk des Kaseins sich zu milchsaurem Kalk umsetzt, wobei das Kasein zur Ausscheidung gebracht wird. Dieselbe Erscheinung, Gerinnung der Milch durch Milchsäurebildung, wird durch sehr viele andere Organismen zustande gebracht, die in diesem Sinne auch als Milchsäurebakterien angesprochen werden müssen. Zum Teil nähern sich dieselben der Form nach und in bezug auf ihr physiologisches Verhalten dem gewöhnlichen Milchsäurebakterium, zum Teil weichen sie in morphologischer und sonstiger Hinsicht sehr von demselben ab."

Nun hat 1910 Storch in Kopenhagen, später Weichmann in Kiel, Bakterien isoliert, die zunächst auf saure Milch und dann auf den zu verbutternden Rahm verpflanzt, eine intensive Milchsäuregährung einleiten. Diese Milchsäurebakterien stammen fast alle aus der Gruppe Streptococcus lacticus Kruse, einer kurzstäbigen Art von Milchsäurebakterien, die häufig in Streptococcenform auftritt; sie ist dem anfangs erwähnten Bacterium lactis acidi nahe verwandt und, wie wir oben sahen, nach Lehmann damit identisch. Als Nährboden für die Bakterien dienen Zucker- und Stärkearten.

Diese Einteilung von Lehmann scheint eben nicht überall anerkannt, oder doch wenigstens nicht scharf innegehalten zu werden. Das scheint mir hervorzugehen aus einer Angabe in dem

[1]) Eberlein, Zeitschr. f. angewandte Chemie, Heft 27, 7. Juli 1911, Leipzig, Verein deutscher Chemiker.

Aufsatz Joghurt von Dr. Hugo Kühl[1]), wo er neben dem spezifischen Bakterium für den Joghurt, dem Bacillus bulgaricus, noch gesondert den Milchsäure-Streptococcus und das Bacterium lactis acidi Güntheri in einer an Diplococcen erinnernden Form anführt. Nach Lehmann sind nämlich auch diese beiden Organismen identisch.

Die Einteilung der Milchsäurebakterien, die H. Weigmann in dem grossen Handbuch der Milchkunde[2]) gibt, ist nun im wesentlichen dieselbe. Nach ihm hat man auszugehen von 2 grossen Gruppen, dem Bazillus acidi lactici von Hüppe, der, nachdem Pasteur als erster überhaupt erkannt hatte, dass die Milchsäuregärung von Bakterien abhinge, und einem kleinen, vielfach Ketten bildendem Stäbchen den Namen „ferment lactique" gegeben hatte, hierüber eine eingehende Schilderung machte.

Zweitens das am häufigsten in der Milch vorkommende Bacterium lactis acidi Leichmann, synonym mit Bact. Güntheri (Lehmann) und mit Streptococcus lacticus Kruse.

Eine dieser Gruppierung ähnliche Einteilung, heisst es bei Weigmann weiter, hat neuerdings F. Löhnis getroffen. Er fasst zusammen als:

Gruppe I:
- Bact. pneumoniae Friedländer.
- Bact. acidi lactici Hüppe.

Gruppe II:
- Streptococcus pyogenes Rosenbach oder Streptococcus (Bacterium) Güntheri (L. et N.) (oder Streptococcus lacticus Kruse oder Streptococcus (Bacterium) Leichmanni (Weigmann)).

Gruppe III:
- Bact. caucasicum Kern L. et N.
- Bact. casei.

Gruppe IV:
- Micrococcus pyogenes Rosenbach.
- Micrococcus lactis acidi.

---

[1]) Kühl, Joghurt. Süddeutsche Apothekerzeitung. Jahrg. 1911.

[2]) Handbuch der Milchkunde, herausgegeben von Dr. Paul Sommerfeld. Wiesbaden 1909. Verlag Bergmann.

Auch Grimmer[1]) führt wie Weigmann als die 2 Hauptgruppen den Bacillus lactis acidi Hüppe und das Bacterium lactis acidi Leichmann an, erwähnt aber auch noch eine grössere Anzahl in der Milch vorkommenden Mikrobenarten.

Die Milch selbst übrigens, auch die frische, ist nach neueren Untersuchungen stets bereits schwach sauer. So sagt K. Schern[2]): „Normale Milch weist, wenn man die von mir modifizierte Methode der Säurebestimmung einer Milch nach Soxhlet-Henkel anwendet, ungefähr 7—8,5 Säuregrade auf.“

Ferner heisst es in einem Referat über Arbeiten von von Bordas und Touplain[3]): Die abweichenden Ansichten über die Azidität der frischen Milch sind einzig und allein auf die Wahl des Indikators zurückzuführen. Wie Verfasser festgestellt haben, ist die Milch Helianthin und Lakmoid gegenüber alkalisch, Phenolphtalein gegenüber sauer und Lakmus gegenüber amphoter. Weitere Untersuchungen haben dann ergeben, dass die ursprüngliche Phenolphtalein-Azidität der Milch ausschliesslich durch das freie Kasein hervorgerufen wird, und dass in der Milch anfänglich weder freie Säuren, wie Milch- und Zitronensäure, noch saure Salze vorhanden sind. Infolge der beginnenden Laktosegärung nimmt dann die Azidität der Milch zu und zwar durch Abspaltung von freiem Kasein aus dem Kalkkaseinat und durch Bildung von Monokalziumphosphat als Folge der Einwirkung der Milchsäure auf das in der Milch präexistierende Dikalziumphosphat. Die Milchsäureazidität ist durch Helianthin erst dann nachweisbar, nachdem diese Säure auf die genannten beiden Salze reagiert hat.

Aus der nun folgenden Beschreibung ist die Methode zu ersehen, nach der ich die antiseptischen Milchversuche, im ganzen fast 1000 Einzelversuche, ausgeführt habe.

Versuchsanordnung.

Gewöhnliche frische Vollmilch, die morgens immer von demselben Milchwagen bezogen wurde, wurde zu je 10 ccm in möglichst

[1]) W. Grimmer, Chemie und Physiologie der Milch. Berlin 1910. Verlag Parey.

[2]) Kurt Schern, Die Säurebestimmung und die Labhemmprobe der Milch. Deutsche med. Wochenschrift, 1911, Nr. 20, S. 933.

[3]) von Bordas und Touplain, Ueber die ursprüngliche Azidität der Milch. Compt. rendus de l'acad. des sciences de Paris, 152, 1274—76.

gleich grosse, etwa 16—18 ccm fassende Reagenzröhrchen gegossen, dazu eine Messerspitze Sulfur depuratum, gut zerrieben, gesetzt und das Antiseptikum zugetropft. Darauf wurde kräftig durchgeschüttelt und ein Stück Filtrierpapier, das mit Bleiazetat getränkt war, oben in das Gläschen gehängt, doch so, dass es nicht mit der Milch in Berührung kam, und nun mit einem Wattebausch fest verschlossen. Eine so mit steigender Tropfenzahl beschickte Serie von Röhrchen kam nun zusammen mit einer Kontrollprobe, die kein Antiseptikum enthielt, für 24 Stunden in ein Wasserbad von ca. 38° C. In den Gläsern, in denen nach Ablauf von 24 Stunden das Bleipapier geschwärzt war, war also die Verdünnung des Antiseptikums noch zu stark, um eine energische Wirkung zu ermöglichen; in dem ersten aber, wo es weiss geblieben war, war die die Bakterientätigkeit hindernde Grenzkonzentration gerade erreicht. Es wurde dann ein Wiederholungsversuch angeschlossen. Gab dieser am nächsten Tag genau dasselbe Resultat, so galt der Beweis als erbracht. Wenn nicht, wurde so lange ausprobiert, bis die Grenze einwandfrei dargetan war. Es bedeutet also in der Tabelle Nr. 5a z. B. die Zahl 72, dass 1 Gewichtsteil Antiseptikum pro 72 Gewichtsteile Milch die Schwefelwasserstoffbildung gerade noch verhindern.

Von den Substanzen, die in der Tabelle unter 0 rangieren, konnte ich 3, ja 4 ccm zu 10 ccm Milch setzen, ohne die Schwärzung des Bleipapiers verhindern zu können. Ich glaubte daher mit Recht, die antiseptische Kraft mit 0 bezeichnen zu können.

Bei den in Alkohol gelösten Stoffen, die zur Untersuchung kamen, Cumarin, Borneo-Campher und Heliotropin, wurden Kontrollversuche mit der entsprechenden Menge Alkohol gemacht. Der Alkohol erwies sich in diesen kleinen Mengen als nicht wirksam, störte also die Beurteilung der Wirkung der Substanzen selbst nicht.

Es sei hervorgehoben, dass sich diese meine antiseptischen Versuche nur auf diejenigen Bakterienstämme beziehen, die H_2S bilden. Die Grenze für die Verhinderung der Säuerung und Gerinnung ist sehr häufig eine andere, wenn sie auch meist in der Nähe liegt. Es wurde daher jedesmal mit Lakmus die Reaktion auch mit geprüft; aber in der Hauptsache kam es mir auf die Grenze für die H_2S-Bildung an.

Eine Modifikation dieser geschilderten Milchversuche wurde zur Prüfung des Laktobazillins der Gesellschaft „le Ferment“ in

Paris unternommen, d. h. einer Reinkultur eines der gewöhnlichen Milchsäurebildner. Zu diesem Behufe wurden die gewöhnlichen Bakterien der frischen Milch durch Sterilisation abgetötet und durch das genannte Präparat ersetzt. Dies Präparat kommt als Pulver oder in Pastillen in den Handel und wird von der Fabrik als ein Ferment bezeichnet. Es enthält als wirksames Agens die Bakterienkultur in getrocknetem Zustand. Diese ist unter Prof. Metchnikoff gewonnen. Bringt man diese nun in ein feuchtes Medium, d. h. werden sie zu therapeutischen Zwecken bei Magen-Darmstörungen und Allgemeinerkrankungen aller Art eingenommen, so äussern sie alsbald wieder ihre Lebenserscheinungen, die therapeutisch nützlich verwandt werden, und in unserm Falle durch Schwefelwasserstoffbildung am Bleipapier nachzuweisen ist. Ohne Schwefelzusatz habe ich niemals H_2S-Bildung erhalten.

Es wurde also je 10 ccm Milch in Reagenzröhrchen 6 Stunden lang bei ca. 85° im Wasserbad erhitzt und dann rasch unter der Wasserleitung abgekühlt. Darauf wurde eine Aufschwemmung in sterilisiertem Wasser einer Laktobazillinpastille auf ca. 6 Röhrchen verteilt, Schwefel dazugetan, und dann das Antiseptikum dazugetropft, und nun wiederum mit Bleipapier beschickt ins Wasserbad bei ca. 38° gesetzt, selbstverständlich unter Beifügung von Kontrollröhrchen, eins ohne Antiseptikum und eins auch ohne Laktobazillin.

Die Versuche, die mit Oktylalkohol, Menthenon, Benzaldehyd und Ol. Caryophyllorum ausgeführt wurden, ergaben nun genau die gleichen Werte für die Antiseptika, wie in frischer Milch, nur musste man durchschnittlich 2—3 Tage warten, bis das Resultat erreicht war, was bei dem getrockneten Präparat auch nicht wundernehmen kann. Ich schloss aus diesen Versuchen, dass es gar nicht nötig ist, sterile Milch und eine Reinkultur von Milchsäurebazillen zu verwenden, sondern es viel praktischer und kürzer ist, gewöhnliche frische Milch zu nehmen.

2. Ergebnisse.

Bei der Aufstellung der Tabellen von diesen antiseptischen Versuchen habe ich natürlich doch einige Abweichungen von den in gleicher Weise von K. Kobert und Brüning erhaltenen Resultaten feststellen müssen. Ich lasse die stärksten Verschiedenheiten in einer kleinen Tabelle folgen:

	Nach K. Kobert und Brüning.	Nach Geinitz.
Heliotropin	1—1 : 10	1 : 64
Cumarin	1—1 : 10	1 : 79,3
Geraniol	1 : 10—1 : 25	1 : 3
Pfeffermünzöl	1 : 10—1 : 25	1 : 5,5
Ol. Santali	1 : 10—1 : 25	1 : 7,75
Safrol	1 : 10—1 : 25	0
Eucalyptol	1 : 25—1 : 50	0
Ol. Rosmarini	1 : 25—1 : 50	0
Ol. Carvi	1 : 50—1 : 100	1 : 20,83
Limonen	1 : 50—1 : 100	0
Ol. Caryophyllorum	über 1 : 100	1 : 74,5
Terpineol	über 1 : 100	ca. 1 : 50

Auch K. Kobert und Brüning haben untereinander bei einigen Substanzen, die von mir jedoch bis auf das Terpentinöl nicht untersucht sind, verschiedene Resultate erhalten. Zwischen diesen Verschiedenheiten von K. Kobert und Brüning bezüglich Terpentinöl vermögen vielleicht meine Befunde einen Ausgleich zu geben.

Brüning fand für Terpentinöl, ozonisiertes und sauerstofffreies 1 : 25 — 1 : 50,

K. Kobert für ozonisiertes 1 : 50 — 1 : 100, und für sauerstofffreies unter 1 : 10.

Ich fand für Ol. Terebinth. graec. 1 : 72,
„ „ hispan. 1 : 23,
„ „ americ. 1 : 5,64,
„ „ gallic. 1 : 5,64.

Die Unterschiede können nach K. Kobert auf 3 Punkten beruhen. 1. Auf verschieden starken Bakteriengehalt der Milch, 2. auf Veränderung oder Zersetzung der untersuchten Substanz, 3. darauf, dass es mitunter zweifelhaft ist, ob man das Bleipapier noch als geschwärzt bezeichnen soll oder nicht.

Den ersten Punkt anlangend habe ich eben immer frische Milch verwendet, deren Bakteriengehalt, falls Molkereimilch verwendet wird, ziemlich konstant ist, falls die Aussentemperatur nicht beträchtlich schwankt.

Den zweiten Punkt möchte ich für meine Versuche ausschliessen, denn alle von mir untersuchten Substanzen waren kurz

vorher zumeist von der Firma Schimmel & Co. frisch dargestellt und kamen sofort nach Oeffnung der Flaschen zur Verarbeitung.

Auch der dritte Punkt kommt wohl nur selten in Betracht, falls man genug Versuche macht. Wohl aber ist die in der Einleitung erwähnte dicke Rahmschicht wohl sicher die Ursache, dass meine Vorgänger bei einigen Stoffen zu niedrige Werte erhielten.

Die Substanzen, die nicht aetherische Oele und auch keine Derivate sind, wie z. B. Silberkaliumcyanid, Sublimat, Rhodankalium, Collargol, Wasserstoffsuperoxyd und Antiformin habe ich zum Vergleiche nach derselben Methode untersucht und habe die sehr überraschenden Resultate mit in die Tabelle aufgenommen. — Schon Behring[1]) hat vor fast 25 Jahren gefunden, dass in eiweisshaltigen Flüssigkeiten der entwicklungshemmende Einfluss des Argentum nitricum fünfmal grösser ist als der des Quecksilbersublimats.

So war auch zu erwarten, dass das Silberkaliumcyanid, ein jetzt als Mittel bei Gonorrhoe sehr gerne angewandtes Antiseptikum, stärker wirken würde als das Quecksilbersublimat. Diese Erwartung bestätigte sich in der Tat. Diese beiden Stoffe sind die am stärksten wirkenden Antiseptika, die bei mir zur Untersuchung kamen. Dass aber das so viel angewandte kolloidale Silber, in der Form von Collargol absolut gar keine antiseptische Kraft besitzt — es wurden nicht weniger als 5 ccm einer 5 %igen Lösung zu 10 ccm Milch ohne jeden Erfolg gesetzt — ist in der Tat sehr erstaunlich.

Auch das Rhodankalium, das doch bisher immer als das natürliche Antiseptikum der Mundhöhle und des Bindehautsackes galt, ist, wenigstens nach dieser Methode, fast wirkungslos. Es wurden 10 ccm einer 1 %igen Lösung zu 10 ccm Milch gesetzt, ohne dass die Bildung von Schwefelwasserstoff dadurch verhindert worden wäre.

Als ein ausgezeichnet brauchbares Antiseptikum möchte ich dagegen extra das Wasserstoffsuperoxyd von E. Merck hervorheben. Ganz geringe Mengen genügen, um die Bakterienwirkung hintanzuhalten, und mit dieser Eigenschaft verbindet es noch das angenehme, dass es beim Aufkochen der Milch restlos in Wasser und freien Sauerstoff zerlegt wird, von irgendwelcher Giftigkeit also gar keine Rede sein kann. Es dürfte somit seiner ausgedehnten praktischen Verwendung, trotzdem sie bestraft wird, in der Milchwirtschaft nichts im Wege stehen.

[1]) Behring, Der antiseptische Wert der Silberlösung. Deutsche med. Wochenschrift, 1887, Nr. 37—38.

Ich lasse in Tabelle 5a die sämtlichen geprüften Stoffe, nach der Stärke der Wirkung (1 : 10000, 1 : 7000 etc.) geordnet, folgen.

Tabelle 5b rangiert sie nach chemischen Gruppen, deren jede wieder nach der Stärke der antiseptischen Wirksamkeit geordnet ist.

Tabelle 5a.

Antiseptische Milchversuche.

Geordnet nach der Stärke der Wirkung.

Silberkaliumcyanid	1 : 10000	I. Gruppe.
Sublimat	7000	10000 bis 300.
Ol. Sinapis	2696,7	
„ Cinnamomi	987,77	
Trikresol	438	
Wasserstoffsuperoxyd	332	
Anisaldehyd	170	II. Gruppe.
Phenol	160	200 bis 100.
Ortho-Kresol	143	
Meta-Kresol	143	
Para-Kresol	143	
Oktylalkohol	127	
Carvacrol	111,7	
Heptylalkohol	100	III. Gruppe.
Eugenol	93	100 bis 50.
Menthenon	92,9	
Benzaldehyd	90,72	
Cumarin	79,3	
Ol. Caryophyllorum	74,56	
Umbellulon	74	
Ol. Terebinthinae graecum	72	
Heliotropin	64	
β-Pinen haltige Fraktion aus Terpentinöl	56	
Terpineol (cryst.)	56	
Carvon	54,5	
α-d-Pinen	44,6	IV. Gruppe.
Terpineol (flüssig)	42,6	50 bis 10.
Antiformin	40,26	
Heptin	37	
Natrium salicylicum	33,3	
Ol. Thymi	31,77	
„ Lavandulae	28,67	
Oenanthol	27	

Fortsetzung von Tabelle 5a.

Ol. Terebinthinae hispanicum	1 : 23	
„ Carvi	20,83	
„ Rosae	17,4	
Borneo-Campher	14,5	
Ol. Macidis	12,92	
α-l-Pinen	11,7	
Ol. Juniperi	8,7	V. Gruppe.
„ Citri	8,14	Unter 10.
„ Santali	7,75	
Amidomethylschweflige Säure	7,5	
Ol. Terebinthinae americanum	5,64	
„ „ gallicum	5,64	
„ Menthae piperitae germanicum	5,5	
„ „ „ (Mitcham)	5,5	
„ Rosmarini	5,5	
„ Foeniculi	5,15	
Geraniol	3	
Ol. Anisi	0	VI. Gruppe.
Anethol	0	Keine
Bornylisovalerianat	0	antiseptische
Fenchylisovalerianat	0	Wirkung.
Ol. Calami	0	
Citral	0	
Collargol	0	
Cymol	0	
Eulimen	0	
Limonen	0	
Eucalyptol	0	
Safrol	0	
Rhodankalium	0	

Tabelle 5b.

Geordnet nach chemischen Gruppen,
jede Gruppe nach der antiseptischen Wirksamkeit.

I. Nichtaromatischer Kohlenwasserstoff:	Heptin 1 : 37
II. Aromatischer Kohlenwasserstoff:	Cymol 0

Fortsetzung von Tabelle 5b.

III. Terpene:	β-Pinen haltige Fraktion 1 : 56 α-d-Pinen 1 : 44,6 α-l-Pinen 1 : 11,7 Limonen 0 Eulimen 0
IV. Terpenderivat, welches weder Alkohol noch Keton ist:	Cineol, Eucalyptol 0
V. Laktone:	Cumarin 1 : 79,3
VI. Ketone:	Carvon 1 : 54,5 Menthenon 1 : 92,9 Umbellulon 1 : 74
VII. Ester:	Bornylisovalerianat 0 Fenchylisovalerianat 0
VIII. Alkohole:	Oktylalkohol 1 : 127 Heptylalkohol 1 : 100 Terpineol (cryst.) 1 : 56 „ (flüssig) 1 : 42,6 Oenanthol 1 : 27 Borneol 1 : 14,5 Geraniol 1 : 3
IX. Phenole:	Phenol 1 : 160 Ortho- Kresol 1 : 143 Meta- Kresol 1 : 143 Para- Kresol 1 : 143 Carvacrol 1 : 111,7 Eugenol 1 : 93 Anethol 0 Safrol 0
X. Aldehyde:	Anisaldehyd 1 : 170 Benzaldehyd 1 : 90,72 Heliotropin 1 : 64 Citral 0
XI. Schwefelverbindungen:	Isosulfocyanallyl 1 : 2697

Fortsetzung von Tabelle 5b.

XII. Ganze aetherische Oele (gemischte):	Ol. Cinnamomi 1 : 987,77
	„ Caryophyllorum 1 : 74,56
	„ Terebinthinae graecum 1 : 72
	„ Thymi 1 : 31,77
	„ Lavandulae 1 : 28,67
	„ Terebinthinae hispanicum 1 : 23
	„ Carvi 1 : 20,83
	„ Rosae 1 : 17,4
	„ Macidis 1 : 12,92
	„ Juniperi 1 : 8,7
	„ Citri 1 : 8,14
	„ Santali 1 : 7,75
	„ Terebinthinae americanum 1 : 5,64
	„ „ gallicum 1 : 5,64
	„ Menthae piperitae germanicum 1 : 5,5
	„ „ „ (Mitcham) 1 : 5,5
	„ Rosmarini 1 : 5,5
	„ Foeniculi 1 : 5,15
	„ Anisi 0
	„ Calami 0

Schluss.

Das Hauptergebnis dieser Arbeit und somit die Beantwortung des Themas lässt sich in einem Satz zusammenfassen:

Die narkotischen und desinfizierenden Wirkungen der aetherischen Oele und ihrer wirksamen Bestandteile entsprechen sich nicht; die Reihenfolge ist eine durchaus verschiedene. Um nur ein Beispiel zu nennen: Das Anisöl und sein wirksamer Bestandteil, das Anethol, die beide eine recht starke narkotische Wirkung auf Kaltblüter haben, sind als Antiseptika vollkommen unwirksam. Die antiseptisch wirkende und die narkotisch wirkende Gruppe im Molekül unserer Stoffe sind also nicht identisch; ja manchen fehlt die eine vollkommen. Die Vorstellung, dass es sich bei der Narkose nur um eine starke Lipoidlöslichkeit in den Zellen des Nervensystems und bei der antiseptischen Wirkung unserer Stoffe nur um eine Löslichkeit in den Lipoiden der Bakterien handele, muss ebenfalls fallen gelassen werden.

Eine Erklärung für die beobachteten Tatsachen zu geben, ist zunächst schwierig. Sie muss aber doch wohl in dem Umstand gesucht werden, dass der Bakterienorganismus mit seinem Stoffwechsel eine ganz gesonderte Stellung in der lebenden Welt einnimmt. Denn es sind nicht nur die Resultate von narkotischen Versuchen an Kaltblütern, sondern auch die, die an höheren Pflanzen mit aetherischen Oelen unternommen sind, durchaus von denen an Bakterien gemachten, denn auch die antiseptischen Versuche kann man ja schliesslich als narkotische ansehen, verschieden.

An höheren Pflanzen, und zwar an jungen Getreidepflanzen, sind narkotische Versuche von H. Coupin[1]) gemacht worden. Er bestimmt die Giftigkeit der Dämpfe der aetherischen Oele auf junge Getreidepflanzen, indem er die Pflänzchen unter eine Glasglocke auf 10 Tage in eine Atmosphäre brachte, die mit den Dämpfen des betreffenden Oeles gesättigt war. Während der Zeit wurde die Assimilation durch genügenden Luftzutritt aufrecht erhalten.

[1]) Coupin, Compt. rendus de l'acad. des sciences de Paris, 1911, I., S. 259.

Die meisten aetherischen Oele wirkten giftig. Nach dem Grade ihrer Giftigkeit lassen sie sich in 5 Klassen stellen:

1. Anisöl (tötet sofort),
2. Ol. Thymi, Lavandulae, Juniperi, Macidis, Rosmarini (tötet bald),
3. Cinnamomi, Foeniculi, Eucalypti, Rosae, Gaulther., Menth. pip., Geranii, Carvi (nur wenig schädlich),
4. Santali, Carvi (nur wachstumhindernd),
5. Caryophyllorum (indifferent).

NB. Es sind hier aus der grossen, von Coupin untersuchten Zahl nur die Oele genannt, die auch von mir untersucht sind.

Ein Blick in diese Tabelle und in meine lässt sofort die Verschiedenheiten konstatieren.

Dass zwischen höheren Pflanzen und Tieren ein Unterschied bezüglich der narkotischen Wirkung besteht, ist ja begreiflich, die Verschiedenheit bei Bakterien und höheren Pflanzen aber doch zunächst auffallend. Diese Tatsache dürfte in noch vermehrtem Masse für die verhältnismässige Sonderstellung der Bakterien, den höheren Pflanzen gegenüber, sprechen. Weitere Versuche unseres Institutes sollen zunächst einen Vergleich der Wirkung der aetherischen Oele auf Bakterien einerseits und Hefezellen andererseits bringen. Alsdann soll zu etwas höheren Pflanzen übergegangen werden.

Als Anhang lasse ich noch folgen die genauere Beschreibung von Versuchen über die pharmakologischen Eigenschaften des Menthenons und des Umbellulons. Da diese beiden Stoffe überhaupt noch nie untersucht worden sind, so habe ich auch Versuche an Warmblütern angestellt, was ich für alle meine Substanzen zu tun natürlich nicht imstande war. Die Versuche über Menthenon sind zwar in Schimmels Handelsberichten schon mitgeteilt worden, erhalten aber erst im Zusammenhang mit dem Vorstehenden die richtige Beleuchtung.

Anhang.

I.

Einige Versuche zur Kenntnis der Wirkung des Δ1-Menthenons-3.

Das von der Firma Schimmel & Co. in Miltitz aus dem Pfefferminzöl dargestellte Δ^1-Menthenon-3 bildet eine farblose Flüssigkeit von folgenden Eigenschaften: Sdp. 235 bis 237° (752 mm), d_{15^0} 0,9382, d_{20^0} 0,9343, $a_D + 1^0 30'$, $n_{D\,20^0}$ 1,48441. Es liefert ein Oxaminoxim vom Smp. 164 bis 165° und ein schwer lösliches Semicarbazon vom Smp. 224 bis 226° (Schimmels Bericht Oktober 1910, 79), und ist eine Flüssigkeit von unangenehm bitterem Geschmack, erregt jedoch nicht, wie das Pfefferminzöl selbst, das charakteristische, kalte Gefühl auf der Zunge, falls man Luft kräftig mit dem Munde einatmet. Da das Pfefferminzöl, wie von Marcusson[1]), K. Kobert[2]), Brüning[3]) und andern nachgewiesen ist, narkotische und antiseptische Wirkung besitzt, war es von Interesse, zu erfahren, ob das Menthenon[4]) ähnliche Eigenschaften hat.

I. Menthenoninhalationsversuche an Kaltblütern.

Versuch 1.

Ein kleiner Laubfrosch wird um 11 Uhr 7 Minuten unter ein umgekehrtes Weinglas gesetzt neben ein Stück Filtrierpapier, auf das 5 Tropfen Menthenon, von denen 22 bei 15—20° 1 ccm ausmachen, (5 Tropfen sind in Gewicht ausgedrückt 0,21 g), getropft waren. Nach 2 Minuten, in denen das Tier zuerst sehr unruhig gewesen ist, liegt es wie tot. Reflexe bei mechanischer Reizung gleich Null. Es bleibt nun an der Luft liegen. Desgleichen wird 11 Uhr 9 Minuten eine kleine Geburtshelferkröte darauf in denselben Raum gebracht. Sie zeigt ebenfalls sofort lebhafte Unruhe. Nach 3 Minuten erträgt sie die Rückenlage, nach 4 Minuten sind die Reflexe erloschen. Deshalb wird das Tier aus dem Raum herausgenommen und offen an der Luft hingelegt. 11 Uhr

---

[1]) S. D. Marcusson, Das Pfefferminzöl. Inaug.-Diss., Halle a. d. S. 1877.

[2]) K. Kobert, Schimmels Bericht Oktober 1906, 155; Pharm. Post 1907.

[3]) Brüning, Aether. Oele und Bakterienwirkung in roher Kuhmilch. Centralbl. f. innere Med. 27 (1906), Nr. 14. Vgl. Schimmels Bericht Oktober 1906, 155.

[4]) Mit Menthenon wird hier sowie im folgenden also nur das Δ1-p-Menthenon-3 gemeint.

45 Minuten ist der Herzschlag bei beiden Tieren sehr schwach und selten. Während der kleine Laubfrosch um 3 Uhr 30 Minuten wie tot daliegt und keine Herzbewegungen mehr erkennen lässt, macht die kleine Geburtshelferkröte auf Reize und auch spontan mässig starke Bewegungen, lässt deutlich Herz- und Atembewegungen erkennen, erträgt aber noch die Rückenlage. Um 5 Uhr macht sie schon Kriechbewegungen und ist am nächsten Morgen normal, während der kleine Laubfrosch noch volle 24 Stunden zur völligen Erholung braucht.

Ergebnis: Eine nur 2 Minuten dauernde Inhalation von Menthenon vermag einen kleinen Laubfrosch in eine 48 Stunden dauernde tiefe Narkose zu versetzen. Die Geburtshelferkröte scheint etwas weniger empfindlich gegen Menthenon zu sein; immerhin ist auch sie binnen 3 Minuten gelähmt und ist auch nach einer Stunde noch nicht wieder normal. Bei Wiederholung ergab sich dasselbe Resultat.

Ein analoger Inhalationsversuch wurde nun mit mittelgrossen Feld- und Wasserfröschen (Rana temporaria und Rana esculenta) angestellt.

Versuch 2.

Eine Temporaria und eine Esculenta werden unter eine 6 Liter fassende Glasglocke gesetzt, unter der ein mit 2 Tropfen = 0,085 g Menthenon getränktes Stück Filtrierpapier lag. Schon nach wenigen Minuten ertragen beide Tiere die Rückenlage; alle Reflexe sind geschwunden. Nur ein gewisser Tonus der Muskulatur der hinteren Extremitäten besteht noch, der aber nach wenigen Stunden verschwindet, so dass die Tiere das Bild der tiefsten Narkose darbieten. Nach 6stündiger Einwirkung werden die scheinbar leblosen Frösche aus der Glocke genommen und in normale Verhältnisse gebracht, wo sie sich über Nacht nicht nur wieder beleben, sondern völlig erholen.

Aus andern in derselben Weise angestellten Versuchen war zu ersehen, dass mit einem Tropfen Menthenon keine irgendwie narkotische Wirkung auf mittelgrosse Frösche erzielt werden konnte, während, wenn man mehr, z. B. 6 oder 15 Tropfen nahm, alle Erscheinungen proportional der Tropfenzahl schneller erfolgten, nachdem ein kurzes, 1 bis 3 Minuten dauerndes, aber recht starkes Excitationsstadium vorausgegangen war. Wie sich Frösche in menthenonhaltigem Wasser verhalten, wird weiter unten berichtet werden.

Das Ergebnis aller Inhalationsversuche ist: 0,085 g Menthenon vermögen auf dem Wege der Einatmung kleine oder mittelgrosse Frösche, und zwar Feld-, Wasser- und Laubfrösche sowie kleine Kröten binnen wenigen Stunden in eine tiefe Narkose zu versetzen, von der sich die Tiere, in normale Verhältnisse gebracht, in etwa derselben Zeit vollständig wieder erholen. Das

Menthenon muss also für Amphibien als ein Inhalationsästhetikum bezeichnet werden. In unserer Tabelle Nr. 3 nimmt es den 9. Platz ein.

II. Menthenoninhalationsversuche am Meerschweinchen.

Zur Entscheidung der Frage, ob auch vom Warmblüter durch die Respirationsorgane Menthenon in wirksamen Dosen aufgenommen würde, wurden an 2 Meerschweinchen Inhalationsversuche gemacht.

Versuch 1.

Um 10 Uhr 30 Minuten kommt ein mittelgrosses Meerschweinchen unter eine Glasglocke (Käseglocke), zu der gerade so viel Luft zutreten kann, dass keine Erstickung eintritt. Unter die Glocke wird auch noch ein mit 20 Tropfen Menthenon = 0,85 g getränktes Stück Filtrierpapier geschoben. 22 dieser Tropfen entsprachen einem Kubikzentimeter. Nach anfänglicher kurzdauernder Unruhe ist dem Tier bald nichts mehr anzumerken. Um 11 Uhr 50 Minuten werden weitere 50 Tropfen auf das Papier getropft. Auch in der nächsten halben Stunde ist keinerlei Veränderung an dem Tier wahrzunehmen. Da auch um 5 Uhr noch das Tier sich absolut normal verhält, wird der Versuch abgebrochen.

Versuch 2.

Ein anderes kleines Meerschweinchen wird 11 Uhr 45 Minuten unter eine Glasglocke gesetzt, unter die ein Stück Filtrierpapier geschoben wird mit 15 Tropfen amerikanischem Pfefferminzöl. Auch dieses entfaltet bis nachmittags 4 Uhr keinerlei Wirkung.

Ergebnis: In dem engen Raume einer mässig grossen Käseglocke hatte das Menthenon trotz recht hoher Dosis (über 3 ccm) und sechsstündiger Einwirkung bei Zimmertemperatur auf ein mittelgrosses Meerschweinchen keine narkotische Wirkung. Aber auch das Pfefferminzöl selbst hat beim Meerschweinchen, wenn es in dieser Weise in mässigen Dosen eingeatmet wird, keine nachweisbare Wirkung narkotischer Art. Hier ist also eine grosse Differenz der Wirkung zwischen Warmblütern und Amphibien. Es musste unter solchen Umständen von Interesse sein, festzustellen, wie sich Fische verhalten, wenn sie in Wasser gesetzt werden, das geringe Mengen unseres Giftes enthält. Wir wissen durch Winterstein, dass bei mittelgrossen Fischen pro Stunde etwa 4 Liter Wasser geschluckt und an den Kiemen vorbeigetrieben werden. Es schien auf Grund dieser Berechnung nicht unmöglich, dass Narkose eintritt.

III. Fischversuche mit Menthenonzusatz zum Wasser.

Zu diesen Versuchen wurden fast durchweg kleine Exemplare von Weissfischen, besonders Leuciscus rutilus, hier Plötze oder Rotauge genannt, verwendet. Sie gehören zu der Familie der Cypriniden (Karpfen). Die Länge der Tiere war mindestens 15 cm, das Gewicht ca. 50 g. Das Menthenon wurde in Form einer Emulsion, um es möglichst gleichmässig zu verteilen, in das Wasser gebracht. Die Emulsion bestand aus 95 ccm Wasser, 5 ccm Menthenon und etwas Gummi arabicum.

Als Beispiele der zahlreichen Versuche seien hier nur einige angeführt:

Versuch 1.

Ein Fisch kommt in 2 Liter Wasser, dem 10 ccm einer 5%igen Menthenonemulsion zugesetzt worden sind. Nach 1 Minute ist eine grosse Unruhe zu beobachten, lebhaftes Umherschwimmen und angestrengte Schnappbewegungen. Nach 3 Minuten ist das Koordinationsvermögen verloren, so dass der Fisch auf dem Rücken liegt, dabei aber noch lebhaft umherschwimmt. Nach weiteren wenigen Minuten ist dies Erregungsstadium vorüber; der Fisch liegt nun wie tot am Boden des Gefässes, reagiert auf verhältnismässig starke mechanische Reize gar nicht mehr, und nur die noch bestehende, wenn auch langsame Atmung zeigt, dass er noch am Leben ist. Er wird nun, nach 7 Minuten langer Versuchsdauer, in frisches Wasser gesetzt, wo schon nach 2 Minuten wieder willkürliche Bewegungen beginnen.

Ergebnis: In einer Verdünnung von 1 : 4000 bewirkt das Menthenon eine schnell eintretende tiefe Narkose, die aber nach Ausschaltung weiterer Giftzufuhr von schneller Erholung gefolgt ist. Dieser Versuch zeigt, dass meine Vermutung richtig war; die Fische verhalten sich bei Zusatz des Menthenons zum Wasser analog wie die Amphibien bei Zumischung von Menthenondämpfen zur Luft.

Versuch 2.

Ein Fisch wird in 3 Liter Wasser, dem 2 ccm einer 5%igen Menthenonemulsion zugesetzt worden sind, übertragen. Die Konzentration beträgt also 1 : 30000. Dem Fisch ist weder sofort, noch nach 24 Stunden irgendeine Veränderung anzumerken.

Ergebnis: In einer Verdünnung von 1 : 30000 besitzt das Menthenon keine narkotische, noch sonstige Wirkung auf Fische, selbst wenn man die Versuchszeit auf 24 Stunden ausdehnt.

Versuch 3.

Ein Fisch kommt in 3 Liter Wasser + 4 ccm einer 5%igen Menthenonemulsion; Konzentration also 1 : 15000. In den ersten Stunden keine Wirkung. Nach

24 Stunden ist eine deutliche Ataxie wahrzunehmen. Er schwimmt auf der Seite liegend. Spontanbewegungen und Bewegungen auf mechanische Reize sind zwar noch vorhanden, aber in erheblicher Weise abgeschwächt und verlangsamt; eine leichte Narkose ist nicht zu verkennen.

Ergebnis: Die Konzentration von 1:15000, auf Gewicht berechnet 1:16000, ist als die Grenze anzusehen, bei der das Menthenon eine zwar nur noch schwache, aber doch noch deutlich zu erkennende narkotische Wirkung auf Fische von im Durchschnitt 50 g auszuüben vermag. In unserer Tabelle 1a nimmt das Mittel den 40. Platz ein.

Versuche mit bromiertem, d. h. mit freiem Brom bis zur Sättigung versetztem Menthenon, die in ganz derselben Weise ausgeführt wurden, ergaben kein wesentlich anderes Resultat bezüglich der Wirkungsweise und Konzentration. Die narkotische Wirkung des Menthenons auf Fische ist also so gross, dass durch Einführung von Brom in das Molekül keine Steigerung der Wirkung mehr eintritt.

Um festzustellen, ob der Frosch auch aus dem Wasser durch die Haut das Menthenon aufzunehmen imstande wäre, wurde eine Esculenta in einen mit einigen Tropfen Menthenon stark durchgeschüttelten Liter Wasser gesetzt. Das Ergebnis von mehreren solchen Versuchen war, dass auch in dieser Form, d. h. beim Einsetzen in menthenonhaltiges Wasser 2 Tropfen Menthenon pro Liter Wasser genügen, um einen mittelgrossen Frosch in wenigen Stunden in eine tiefe Narkose zu versetzen. Die Konzentration des Menthenons betrug dabei 1:11000 (22 Tropfen Menthenon = 1 ccm). Da die Dämpfe des flüchtigen Menthenons sich aber auch in dem über dem Wasser befindlichen Luftraum der zugedeckten Glocke befanden, so war nicht sicher zu entscheiden, wieviel Menthenon der Frosch ausser durch die Haut auch noch durch die Lungen aufgenommen hatte, da er natürlich zum Atmen den Kopf über Wasser brachte.

Um einen Vergleich der Wirkung des Menthenons mit bekannten Narkoticis zu haben, wurden an Fischen in ganz analoger Weise Versuche mit Chloralhydrat und Chloroform angestellt, und es stellte sich heraus, dass das Chloralhydrat eine ganz überraschend geringe narkotische Wirkung auf Fische hat, während Chloroform und Menthenon in dieser Beziehung nicht allzu stark voneinander abwichen. Zu den Versuchen wurden 1 g

schwere Chloralhydratpastillen verwandt, und es mussten 7 Stück auf 2 Liter zugesetzt werden, um eine wirklich deutliche Narkose zu erreichen, was eine Konzentration von 1 : 286 bedeutet.

Versuch 4.

Ein etwas grösserer Fisch kommt in 2 Liter Wasser + 7 Chloralhydratpastillen; schon nach einer halben Stunde ist eine deutliche Unruhe zu erkennen. Nach weiteren 3 Stunden schwimmt er dauernd auf der Seite liegend umher, die mässig starken rhythmischen Schwanzschläge immer mit einer Atembewegung begleitend. Diesem Excitationsstadium folgt nach weiteren 2 Stunden das Stadium der Narkose. Er liegt jetzt ohne Bewegungen auf dem Boden des Gefässes mit sehr beschleunigter Atmung, ohne auf mittelstarke mechanische Reize zu reagieren. Der Versuch wird nach 6 Stunden, während der Zustand unverändert bleibt, abgebrochen. In reinem Wasser folgt Erholung.

In einem andern Versuch von 24 Stunden Dauer mit nur 6 Chloralhydratpastillen auf 2 Liter Wasser wurde dieses Narkose-Stadium nicht erzielt, sondern nur ein recht starkes Excitationsstadium.

Versuch 5.

Ein Fisch kommt 11 Uhr 30 Minuten in 2 Liter Wasser + 10 Tropfen Chloroform (= $^1/_6$ ccm) und zeigt sofort Erregung. Diese ist im Vergleich zu der nach Chloralhydrat aber nur ganz gering. Schon nach 5 Minuten legt er sich auf die Seite, ja auf den Rücken und kann sich trotz ziemlicher Anstrengungen nicht wieder richtig lagern. Die Atembewegungen sind recht frequent, eigentliche Schwimmbewegungen macht er nicht. Nach 20 Minuten liegt er ohne sich zu rühren auf der Seite. Nach einer halben Stunde tritt noch eine Nachwirkung, d. h. ein zweites eigentümliches Excitationsstadium ein: der Fisch schwimmt auf der Seite liegend lebhaft umher. Dann folgt endgiltige Narkose. Um 4 Uhr liegt der Fisch wie tot am Boden des Gefässes. Er wird zur Wiederbelebung in frisches Wasser gesetzt, doch ohne Erfolg. Sektion: keine makroskopischen Veränderungen.

Ergebnis: Chloroform wirkt in einer Verdünnung von 1 : 8070, also noch in ziemlich geringen Quantitäten, rasch tief narkotisierend. Für das Menthenon hatten wir 1 : 16000 als Grenze der Wirkung festgestellt, es wirkt auf Fische also doppelt so stark als Chloroform und 42mal stärker als das Chloralhydrat. Ein Mittel, welches die narkotische Wirkung eines unserer stärksten innerlichen Narkotika, nämlich des Chloralhydrates, bei Fischen um mehr als vierzigmal übertrifft, verdiente unter allen Umständen aus theoretischen und praktischen Gründen weitere Beachtung und weiteres Studium. Ich lasse daher noch einige Versuchsreihen folgen:

IV. Subkutane Injektionsversuche mit Menthenon an Fröschen.

Zur Beantwortung der Frage, wie die Wirkungsweise des Menthenons bei subkutaner Injektion wäre, wurden Versuche am Frosch, Meerschweinchen und Kaninchen gemacht. Es wurde teils reines Menthenon, teils die 5 %ige Emulsion mit einer Pravaz'schen Spritze in wechselnden Dosen injiziert. Ich berichte zunächst über die Froschversuche:

Versuch 1.

Am 27. November 1910 erhalten Frösche (Männchen von Esculenta) um 12 Uhr je 0,5 ccm der 5 %igen Menthenon-Emulsion, also 25 mg Menthenon. Der grössere wiegt 66 g, der andere 24 g. Schon nach 5 Minuten machen beide unkoordinierte Bewegungen und ertragen zeitweise die Rückenlage. Nach 15 Minuten sind sie fast völlig paretisch, nach 30 Minuten wie tot.

1 Uhr: Der grosse Frosch, welcher wie tot daliegt, zuckt auch nicht bei Freilegung des Nervus ischiadicus. Dieser ist aber für elektrische Induktionsströme (Dubois'scher Schlittenapparat, grosser Rollenabstand) noch gut erregbar, ja selbst bei Applikation auf die Haut über dem Rückenmark zucken die hinteren Extremitäten. Es besteht also keine Kurarewirkung. Das Herz ist intakt.

3 Uhr: Es schlägt das Herz bei beiden Fröschen noch, sie liegen aber beide wie tot. Die elektrische Erregbarkeit des Rückenmarks und des Ischiadicus ist gleich Null, die Erregbarkeit der Muskelsubstanz ist aber erhalten.

5 Uhr: Beide Frösche liegen wie tot, das Herz schlägt aber bei beiden noch, wenn auch schwach. Die Erregbarkeit des Nervus ischiadicus und des Rückenmarks ist gleich Null.

28. November, morgens um 10 Uhr: Die Tiere liegen noch wie tot, bei beiden schlägt aber das Herz noch. Bei dem kleinen ist die elektrische Erregbarkeit noch gleich Null; bei dem grossen sind das Rückenmark und der Nervus ischiadicus wieder gut erregbar. Willkürbewegungen fehlen noch völlig. Der grössere Frosch beginnt am nächsten Tag um 3 Uhr wieder auf mechanische Reize zu reagieren und bald auch spontan Bewegungen auszuführen. Am Abend ist er ganz normal, der kleine erst am Morgen.

Ergebnis: Bei der Wirkung unserer Substanz werden folgende Stadien durchlaufen:

1. Herabsetzung der Willkürbewegung bis auf Null (Narkose des Gehirns).
2. Herabsetzung der Reflexbewegung bis auf Null (Narkose auch des Rückenmarks).
3. Kurareartige Wirkung der peripheren Enden der motorischen Nerven, so dass elektrische Ströme den Nervus ischiadicus nicht mehr erregen. Diese kurareartige Wirkung kommt auch z. B. dem Japancampher zu; sie ist uns daher nichts Ueberraschendes.

4. Wiederkehr der Reflexbewegungen und der Atmung, aber noch Fehlen der Willkürbewegungen. Kurarewirkung geschwunden, so dass sowohl vom Ischiadicus wie vom unteren Rückenmark aus Streckbewegungen der hinteren Extremitäten ausgelöst werden können.
5. Völlige Erholung.

Analoge Wirkung tritt, wie andere Versuche erwiesen, auch schon nach Injektion von nur 12 mg Menthenon bei Mittelfröschen ein. Die Erholung war aber dann schon nach 24 Stunden eine völlige.

Frösche lassen sich also sowohl durch Inhalation als durch Einsetzen in Menthenonwasser, als endlich auch durch Einspritzung unseres Giftes in den Rückenlymphsack rasch und sicher tief narkotisieren. Auf der Höhe der Narkose werden die peripheren Nerven unerregbar.

V. Subkutane Injektionsversuche mit Menthenon an Meerschweinchen.

Gewisse Vergiftungserscheinungen zeigten auch die Meerschweinchen, aber sie brauchten eine erheblich grössere Dosis, um die Wirkung erkennen zu lassen. Die dann auftretenden Erscheinungen waren leider stets die Vorboten des Todes. Es stellte sich heraus, dass für ein mittelgrosses Tier die nötige Dosis 0,5 ccm reines Menthenon beträgt.

Versuch 1.

Ein Meerschweinchen von 370 g Gewicht bekommt um 11 Uhr 50 Minuten 0,5 ccm reinen Menthenons subkutan injiziert. Nachmittags um 3 Uhr macht das Tier einen schwerkranken Eindruck, es sitzt mit geschlossenen Augen da, ganz zusammengekrümmt. Wenn man es anstösst, macht es nur ungeschickte, stolpernde Gehbewegungen. Auch spontan vollführt es gelegentlich solche, fällt jedoch leicht mit dem Hinterteile auf die Seite. Abends 8 Uhr ist die Parese der hinteren Extremitäten noch mehr hervortretend. Die meiste Zeit sitzt das Tier teilnahmslos da mit geschlossenen Augen und ab und zu leicht hin und her schwankend. In der Nacht tritt dann der Tod ein. Bei der Sektion werden keine makroskopischen Veränderungen gefunden.

Versuch 2.

Ein anderes Meerschweinchen von 510 g Gewicht erhält um 11 Uhr 11 Minuten 0,5 ccm reinen Menthenons unter die Rückenhaut injiziert. Es ist den ganzen Tag über scheinbar normal, wird am nächsten Morgen aber tot vorgefunden. Die Sektion ergibt: Im Uterus 3 ausgetragene Junge, dicht vor der Geburt. Anatomische Veränderungen fehlen.

Ergebnis: 0,5 ccm = 0,469 g pro 500 g Meerschweinchen bewirkt Parese und Ataxie und dann den Tod. Eine abortive Wirkung besitzt selbst die tödliche Dose nicht.

Versuch 3.

Ein mittelgrosses Meerschweinchen von ca. 250 g erhält um 5 Uhr 0,25 ccm Menthenon am Rücken injiziert. Am nächsten Tag um 10 Uhr noch normal, ebenso am übernächsten.

Versuch 4.

Ein Meerschweinchen von 300 g Gewicht bekommt am 6. Dezember, nachmittags 4 Uhr, 0,5 ccm reinen Menthenons subkutan injiziert. Nach 1 Stunde viel ruhiger als vorher; es lässt sich leicht greifen. Am nächsten Morgen, den 7. Dezember, ist es normal. Es bekommt am nächsten Vormittag nochmals und zwar einen ganzen ccm Menthenon injiziert. Um 1 Uhr sitzt es teilnahmslos im Käfig. Die Bewegungsfähigkeit ist aber nicht aufgehoben. Am nächsten Morgen tot. Sektion ohne Ergebnis.

Versuch 5.

Ein Meerschweinchen von 345 g Gewicht erhält am 12. Dezember, mittags, 0,5 ccm reinen Menthenons subkutan eingespritzt. Um 1 Uhr sind noch keine Veränderungen wahrzunehmen. Auch nachmittags und am nächsten Tage verhält es sich noch ganz wie ein normales Tier. Es erhält nun am 13. Dezember um 4 Uhr nochmals 0,5 ccm Menthenon injiziert, was jedoch ebenfalls ohne Erfolg bleibt. So erhält es am 15. Dezember wieder und zwar diesmal 1 ccm Menthenon subkutan. Nach einer Stunde stirbt das Tier ohne irgendwelche auffälligen Erscheinungen, also ohne Narkose oder dem Aehnliches. Die Sektion ohne Ergebnis.

Versuch 6.

Einem Meerschweinchen von 225 g wird vormittags 10 Uhr 0,5 ccm Menthenon injiziert. Nach einer Stunde sind die hinteren Extremitäten paretisch, um 11 Uhr 30 Minuten liegt es wie tot da. Der Herzschlag ist schwach und sehr langsam, vereinzelte Atembewegungen sind zu beobachten. Um 1 Uhr 15 Minuten ist es tot.

Diese Versuche zeigen, dass ein Stadium der tiefen, aber nicht letalen Narkose oder der vorübergehenden Lähmung, wie es an Fröschen, Kröten und Fischen in so charakteristischer Weise auftritt, an Meerschweinchen überhaupt nicht recht herbeizuführen ist. Immer erfolgt, wenn überhaupt Lähmungserscheinungen auftraten, der Tod. Meine Hoffnung, dass das Menthenon sich als Narkotikum werde verwenden lassen, hatte sich also in bezug auf Warmblüter nicht erfüllt.

VI. Ueber die Einwirkung des Menthenons auf die Zahl der kreisenden weissen Blutkörperchen.

Da die im Körper kreisenden weissen Blutkörperchen eine Schutztruppe gegen eindringende Mikroben bilden, hat man mehr-

fach versucht, ihre Zahl künstlich zu erhöhen. Zu den solche Erhöhung bedingenden pharmakologischen Agentien gehören auch die meisten aetherischen Oele, z. B. Terpentinöl. Das einzige aetherische Oel, von welchem auf Grund der recht alten und durchaus der Wiederholung bedürftigen Versuche von Marcusson das Umgekehrte angenommen wird, ist das Pfefferminzöl. Welcher Bestandteil dieses Oels dabei diese Wirkung bedingt, ist unbekannt. Mir schien es von Interesse, festzustellen, ob das Menthenon irgendwelche Einwirkung auf die Zahl der Leukozyten hat. Die Versuche, die zu diesem Zwecke zunächst an Meerschweinchen gemacht wurden, scheiterten an der Schwierigkeit, diesen Tieren, ohne ihnen zu grosse und bedenkliche Verletzungen beizubringen, genügend oft die erforderliche Menge Blut zu entnehmen. Wenn es auch gelang, aus der Ohrmuschel der gesunden Tiere vor der Einspritzung eine zum Zählen genügende Menge Blut zu bekommen, so war dies einige Stunden nach der Injektion, auf der Höhe der Wirkung, durch die starke Herabsetzung der Zirkulation einfach unmöglich. Man konnte den Tieren die Ohrmuscheln völlig abtragen, ohne dass auch nur ein Tropfen Blut austrat. Um nun doch diese Frage möglichst zur Entscheidung zu bringen, mussten an einer grösseren Tierart, und zwar an Kaninchen, Versuche in derselben Weise unternommen werden.

Versuch 1.

Ein Kaninchen von 770 g bekommt um 1 Uhr 1 ccm reinen Menthenons am Rücken subkutan injiziert. Die Zahl der Leukozyten im Kubikmillimeter Blut vor der Einspritzung betrug 8000. Am Nachmittag um 6 Uhr ist sie auf 15000 gestiegen, also fast auf das Doppelte. Sonstige Veränderungen, Narkose oder dergleichen sind nicht wahrzunehmen. Nach 4 Tagen wird wieder gezählt, da die Blutentnahme aus dem Ohre aber nicht gelingt, wird das Herz punktiert. Es ergibt sich als Leukozytenzahl 7500; die Menge ist also wieder auf den alten Wert zurückgekehrt. Am nächsten Morgen wird das Tier tot vorgefunden. Die Sektion ergibt nichts wesentliches, nur 3 stecknadelkopfgrosse Blutungen in der Magenschleimhaut.

Versuch 2.

Einem Kaninchen von 1025 g Gewicht wird am 4. Januar 1 ccm reines Menthenon subkutan injiziert. Um 5 Uhr ist die Leukozytenzahl 9500, irgendwelche Veränderungen sind nicht wahrzunehmen. Am nächsten Mittag 9000 Leukozyten, nachmittags um 5 Uhr 10000. Es erhält nochmals 1 ccm subkutan. Am nächsten Tag um 1 Uhr beträgt die Zahl der Leukozyten 14500. Das Tier macht keinen kranken Eindruck und frisst gut. Am nächsten Mittag 13500. Die Zahl geht nun ganz allmählich zurück und erreicht, wie wiederholte

Zählungen zeigten, erst nach einer bis anderthalb Wochen den alten Wert von 8 bis 10000 wieder.

Trotz der Fehlerquellen, die solche Zählversuche naturgemäss in sich bergen, ist es doch wohl nicht zu verkennen, dass das subkutan verabfolgte Menthenon beim Kaninchen keine Verminderung, sondern eine erhebliche Vermehrung der kreisenden weissen Blutkörperchen, d. h. Hyperleukozytose veranlasst. Beteiligt sind an dieser namentlich die neutrophilen Leukozyten, wenn wir das von andern Untersuchern Gefundene auch für unsern Fall hier heranziehen dürfen.

VII. Ueber die Einwirkung des Menthenons auf die roten Blutkörperchen und das Hämoglobin.

Um zu prüfen, ob das Menthenon noch andere Wirkungen auf das Blut ausübte, wurden folgende Versuche angestellt:

Versuch 1.

Als Kontrolle werden 49 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 1 ccm Katzenblutkörperchen (ohne Serum) gemischt, in drei Reagenzgläser verteilt, und für 24 Stunden sich selbst überlassen. Weitere 49 ccm physiologischer Kochsalzlösung werden mit 1 Tropfen Menthenon (hier = $^1/_{25}$ ccm) kräftig durchgeschüttelt und dann mit 1 ccm Katzenblutkörperchen versetzt, ebenso in 3 Portionen verteilt und ruhig stehen lassen. Nach 24 Stunden haben die 3 Normalgläschen die Blutkörperchen quantitativ zu Boden fallen lassen, so dass die darüberstehende Flüssigkeit farblos ist und vor dem Spektroskop keinen Absorptionsstreifen zeigt. Am Boden liegen sämtliche roten Blutkörperchen unverändert. Die 3 Gläschen mit dem Menthenon jedoch zeigen bei spektroskopischer Prüfung der über den Blutkörperchen stehenden Flüssigkeit deutliche Oxyhämoglobinstreifen und zwar alle 3. Die am Boden liegenden roten Blutkörperchen nehmen ein geringeres Volumen ein als in den Kontrollgläschen, weil viele durch Auflösung verschwunden sind. Da dies für je 3 Gläschen gilt, ist ein Zufall wohl ziemlich sicher ausgeschlossen. Ferner ist die Farbe der Bodensätze in den 3 Normalgläschen ganz dunkel, absolut venös, in den 3 vergifteten Portionen dagegen ganz hellrot, arteriell. Letzteres dürfte durch die antiseptische Wirkung des Menthenons zu erklären sein, welche die sogenannte Sauerstoffzehrung verhindert hat.

Ergebnis: Menthenon wirkt auf isolierte Katzenblutkörperchen bei 1250facher Verdünnung teilweise hämolytisch.

Versuch 2.

Der Blutversuch wird in derselben Weise mit serumfreien Hühnerblutkörperchen wiederholt. Nach 24 Stunden haben alle Gläschen gut abgesetzt. Beim Spektroskopieren ist jedoch ein Unterschied zwischen dem normalen und

dem mit Menthenon versetztem Blutserum nicht zu erkennen. Auch ist der Bodensatz bei allen von gleicher dunkler Farbe. Der Versuch wird zur Sicherheit nochmals wiederholt, doch mit demselben negativen Resultat.

Ergebnis: Die beschriebene hämolytische Wirkung scheint sich nur auf serumfreies Säugetierblut, nicht aber auf serumfreies Vogelblut zu beziehen.

Versuch 3.

10 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung, die 2 % menschliches, serumhaltiges Plazentarblut enthält, wird mit 3 Tropfen Menthenon versetzt und nach kurzem Umschütteln sich selbst überlassen. Nach 24 Stunden hat die Kontrollportion ohne Menthenon oben klar abgesetzt und unten liegen die Blutkörperchen, dagegen die mit Menthenon versetzte Probe enthält unten einen weissen Niederschlag, und sämtliches Hämoglobin ist in Lösung gegangen. Beim Spektroskopieren sind chemische Veränderungen nicht zu erkennen.

Ergebnis: Das Menthenon wirkt auf Menschenblut, selbst wenn es serumhaltig ist, noch bei beträchtlicher Verdünnung total hämolytisch, aber nicht hämoglobinzerstörend. Es unterscheidet sich in dieser Beziehung wesentlich z. B. vom Thujon. Da die Wirkung auf Katzenblutkörperchen analog war, die auf Hühnerblutkörperchen aber nicht, scheint sich der Satz zu ergeben: Menthenon vermag noch bei grosser Verdünnung die roten Blutkörperchen der Säugetiere und des Menschen im Reagenzglas bei Stubentemperatur, selbst wenn sie durch Anwesenheit von Serum geschützt sind, aufzulösen, während die roten Blutkörperchen der Vögel dieser Auflösung einen grösseren Widerstand entgegensetzen. Beim Eingeben von Menthenon würde diese Wirkung natürlich nicht eintreten, weil dabei die Verdünnung im Blute ja viel zu gross sein würde.

Versuch 4.

3 Portionen einer 2%igen Lösung von Hämoglobin aus Plazentarblut in destilliertem Wasser werden mit 1, 2, 3 Tropfen Menthenon versetzt und nach 20 Stunden spektroskopiert. Es ist weder Methämoglobinbildung eingetreten, noch eine sonstige Umwandlung zu erkennen.

Ergebnis: Auf gelöstes Hämoglobin wirkt das Menthenon bei den genannten Konzentrationen nicht zersetzend ein, während manche andere Stoffe aus aetherischen Oelen dies wohl tun.

VIII. Ueber die antiseptische Kraft des Menthenons.

Zur Prüfung der antiseptischen Eigenschaften des Menthenons wurden Versuche in ganz derselben Weise unternommen, wie dies

vorn bei den aetherischen Oelen ausführlich beschrieben ist. Es stellte sich heraus, dass das Menthenon ganz erheblich viel stärker als das Pfeffermünzöl wirkt, was aus den Tabellen zu ersehen ist. Es nimmt in Tabelle 5a den 16. Platz ein, das Pfeffermünzöl erst den 46.

II.

Einige Versuche zur Kenntnis der Wirkung des Umbellulons.

Als kalifornisches Lorbeeröl bezeichnet man im Handel das aetherische Oel der Samen von Umbellularia californica Meissn. sive Oreodaphne californica Nees, einer in Nordamerika einheimischen Pflanze. Die Pflanze wurde 1878 von Palmen gegen Kopfschmerz empfohlen, und zwar verschiedene Teile. Vermutlich wirken sie alle durch ihren Oelgehalt. Die Pflanze gehört in die Familie der Lauraceen. Die Samen enthalten neben dem Oel noch Umbellulinsäure $C^{11}H^{22}O^2$. Als wirksamen Stoff des Oeles führt noch Dragendorff[1]) Cineol an. Durch Power und Lees[2]) wissen wir, dass dieses Oel 1,7 % Eugenol
6 „ l-Pinen
20 „ Cineol enthält.
Spuren von Safrol,
62 % Umbellulon.

Das Umbellulon ist ein ungesättigtes zyklisches Keton $C_{10}H_{14}O$, $d_{16} = 0{,}9483$. Die Bezeichnung Umbellulol ist nicht mehr berechtigt. Es riecht unangenehm.

I. Fischversuche mit Umbellulon.

Fisch 1

kommt um 1 Uhr in 2 l Wasser + 3 Tropfen (21 Tropfen = 1 ccm Umbellulon); Konzentration 1 : 14000 (Vol.), die in Wasser zu einer feinen Emulsion zerschüttelt worden sind. Das Tier gerät sofort in eine starke Unruhe und macht dauernd sehr kräftige Bewegungen. Nach einer halben Stunde ist dies anfängliche Excitationsstadium verschwunden. Der Fisch macht spontan nur mässig starke Bewegungen; auch wenn man ihn berührt, reagiert er nur schwach darauf, die Reflexe sind also schon herabgesetzt. Um 5 Uhr macht er schwache Bewegungen. Wenn man ihn auf den Rücken legt, bleibt er so längere Zeit in dieser unnatürlichen Lage. Auf Kneifen und Stossen erfolgt kaum eine Reaktion. Um 6 Uhr liegt er völlig

[1]) Gg. Dragendorff, Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker und Zeiten. Stuttgart 1898, S. 244.

[2]) Power und Lees, Chem. Cbl. 1904, I, S. 1607 und II, S. 330.

reaktionslos am Boden. Alle Reflexe sind erloschen, die Atmung ist noch vorhanden, auch werden dauernd schwache Flossenbewegungen ausgeführt. Ab und zu schwimmt der Fisch auch völlig ataktisch ganz langsam umher. Er bietet also das Bild der tiefen Narkose dar. Am nächsten Tag um 12 Uhr liegt er auf dem Boden des Gefässes, regelmässig und beschleunigt atmend, und macht erst auf recht erhebliches Kneifen ziemlich starke Bewegungen, ist also immer noch tief narkotisiert. Er kommt nun in frisches Wasser, wo er schon nach 5 Minuten lebhaft und nicht mehr ataktisch umherschwimmt und sich binnen kurzem völlig erholt.

Fisch 2

kommt um 12 Uhr in 2 l Wasser + 4 Tropfen Umbellulon, Konzentration 1 : 10500. Er zeigt sofort eine ziemliche Unruhe. Schon nach 10 Minuten liegt er auf der Seite. Um 4 Uhr liegt er mit frequenter Atmung am Boden; sowie man ihn berührt, schwimmt er lebhaft auf Seite und Rücken liegend umher. Um 6 Uhr ist sein sensibles Leitungsvermögen erheblich herabgesetzt; wenn man ihn kneift, macht er erst nach einigen Sekunden, dann aber recht starke Abwehrbewegungen. Spontane Schwimmbewegungen sind sehr selten. Am nächsten Morgen um 10 Uhr liegt er wie tot. Atmung fehlt, sämtliche Reflexe sind gleich Null. Er kommt noch in frisches Wasser, ist aber nicht wieder zum Leben zu bringen.

Die Sektion ergibt keine makroskopischen Veränderungen.

Fisch 3

kommt um 11 Uhr in 3 l Wasser + 5 Tropfen Umbellulon, Konzentration 1 : 12600. Nachmittags um 6 Uhr ist er tief narkotisiert, liegt auf dem Boden des Gefässes und macht ab und zu Atembewegungen. Er kommt nun in frisches Wasser. Am nächsten Morgen ist er vollkommen normal.

Das Ergebnis der zahlreichen Fischversuche, von denen hier nur drei typische angeführt seien, war also: Das Umbellulon hat auf Fische noch in einer Konzentration von ca. 1 : 13000, in Gewicht umgerechnet 1 : 15000, eine tief narkotisierende Wirkung. Der Narkose geht ein Stadium der Excitation voraus. Der Narkose folgt, wenn sie rechtzeitig unterbrochen wird, völlige Erholung, im andern Falle der Tod.

II. Fischversuche mit Alkohol und Aether zum Vergleich.

Zum Vergleich wurden zunächst Versuche mit **Aether** gemacht.

Versuch 1.

Ein Fisch kommt um 12 Uhr in 3 l Wasser + 20 ccm Aether. Bereits nach 3 Minuten liegt er, ohne dass ein Excitationsstadium vorausgegangen wäre, auf der Seite. Bewegungen vollführt er nur, wenn er angefasst wird. Nach $^1/_4$ Stunde macht er einen tief narkotisierten Eindruck. Die Atmung ist sehr verlangsamt. Auf Kneifen erfolgt keine Reaktion mehr, nach 20 Minuten kann man ihn mit einer Hakenpinzette bis aufs Blut kneifen, ohne auch nur die schwächste

Bewegung auszulösen; also tiefe Narkose. Er kommt nun in frisches Wasser. Schon nach 5 Minuten kehren die Reflexe zurück, und bald ist er völlig normal.

Versuch 2.

Ein zweiter Fisch wird um 12 Uhr in 3 l Wasser gesetzt, dem 15 ccm Aether zugefügt sind. Nach $^1/_4$ Stunde lebhafte Reflexsteigerung. Er schwimmt spontan aufs lebhafteste umher; wenn man an das Gefäss klopft oder auch nur im Zimmer eine Tür laut zuschlägt, fährt er aufgeregt hin und her. Dasselbe Bild nachmittags 5 Uhr. Am nächsten Morgen ist er normal, das Wasser riecht nicht mehr nach Aether, er scheint verdunstet zu sein.

Ergebnis: Ein gesunder Fisch braucht, um tief narkotisiert zu werden, 20 ccm Aether pro 3 l Wasser; das ist in Gewicht umgerechnet eine Konzentration von 1 : 166. Geringere Dosen machen nur eine riesige Reflexsteigerung. Aus andern Versuchen ging hervor, dass es auch gelingt, mit mehreren kleineren Dosen einen Fisch in Narkose zu versetzen.

In derselben Weise ausgeführte

Versuche mit Alkohol

ergaben im wesentlichen dasselbe Bild der Narkose. Man braucht ebenfalls ca. 20 ccm pro 3 l Wasser zur vollen Narkose und ebenfalls geht ein starkes Excitationsstadium voraus. Der Fisch wird dann eher gänzlich unempfindlich, als die Spontanbewegungen aufhören. Die Grenzkonzentration würde in Gewicht umgerechnet 1 : 190 sein.

Ergebnis: Vergleichen wir Umbellulon mit Alkohol, so ergibt sich, dass das Umbellulon eine ungleich viel stärkere narkotische Wirkung auf Fische besitzt, als Alkohol und Aether, ja dass diese eine ganz auffallend geringe narkotische Kraft haben. Während Umbellulon seine Grenzkonzentration bei 1 : 15000 hat, liegt diese für Alkohol bei 1 : 190, und bei Aether sogar erst bei 1 : 160, ein doch wenigstens für den Aether ganz überraschendes Resultat.

III. Inhalationsversuche und Wasserversuche an Fröschen.

Versuch 1.

Ein mittelgrosser Frosch kommt um 11 Uhr unter eine Glasglocke, unter der ein Stück Filtrierpapier mit 3 Tropfen Umbellulon liegt. Schon nach 20 Minuten fällt es ihm sehr schwer, sich aus der Rückenlage umzuwenden. Um 5 Uhr sind alle Reflexe gleich Null.

Die faradische Erregbarkeit vom Muskel direkt, als auch vom freigelegten Nervus ischiadicus aus ist intakt, es besteht somit keine Kurarewirkung. Der

Frosch bietet das Bild der typischen tiefen Narkose dar. Er kommt nun in normale Verhältnisse. Am nächsten Morgen ist er noch etwas träger als ein normaler, erträgt noch die Rückenlage, vermag sich aber auf Kneifen, wenn auch mühsam, umzudrehen. Um 4 Uhr ist er noch munterer und am nächsten Morgen völlig normal.

Versuch 2.

Eine Esculenta kommt um 4 Uhr unter eine Glocke zusammen mit 1 Tropfen Umbellulon auf Filtrierpapier. Am nächsten Morgen um 11 Uhr besteht tiefste Narkose, totale schlaffe Lähmung. Sämtliche Reflexe, auch Cornealreflex, gleich Null. Er kommt nun in frische Luft. Auch nachmittags noch liegt er wie tot da, und nur der langsame, regelmässige Herzschlag zeigt, dass er noch am Leben ist. Am nächsten Vormittag hat er sich bis auf eine gewisse Parese der vorderen Extremitäten erholt und zeigt nachmittags das Verhalten eines normalen Frosches.

Versuch 3.

Eine mittelgrosse Esculenta kommt um 11 Uhr unter eine Glasglocke mit $^1/_2$ Tropfen Umbellulon. Nach einigen Minuten zeigt das Tier Unruhe und macht angestrengte Fluchtversuche. Diese Excitation ist nach einer Stunde geschwunden. Es kommt jedoch innerhalb der nächsten 24 Stunden nicht zu einer irgendwie deutlichen Narkose.

Diese in grosser Zahl und immer mit ähnlichen Resultaten ausgeführten Versuche wurden nun auch noch in der Weise modifiziert, dass der Frosch in Wasser gesetzt wurde, dem in verschiedener Verdünnung Umbellulon zugesetzt war. Als Beispiel diene folgender Versuch:

Versuch 4.

Ein Frosch wird um 11 Uhr in 1 l Wasser gesetzt, dem als feine Schüttelemulsion 3 Tropfen Umbellulon zugemischt werden. Um 4 Uhr erträgt er die Rückenlage, die Cornealreflexe sind abgeschwächt. Seine immer noch ganz kräftigen Bewegungen beginnen schon jetzt ungeschickt zu werden. Am nächsten Vormittag tiefste Narkose mit allgemeiner schlaffer Lähmung, sämtliche Reflexe sind verschwunden. Auch bei Freilegung des Nervus ischiadicus keinerlei Zuckungen. Dieser ist bei Reizung, selbst mit sehr starken Induktionsströmen nicht leitungsfähig. Die Muskeln machen bei direkter elektrischer Reizung aber Kontraktionen. Er kommt nun in frisches Wasser und schon am Nachmittag ist eine deutliche Erholung zu erkennen. Die Cornealreflexe sind wieder auszulösen, sie treten allerdings noch recht langsam ein, auch liegt der Frosch nicht mehr mit dem Kopf auf dem Boden, sondern ist schon imstande, ihn hochzuhalten. Auch macht er kräftige Schluckbewegungen und vermag auf mechanische Reize hin schwache Bewegungen mit den Zehen auszuführen. Am nächsten Tag ist er völlig normal.

Das Ergebnis dieser Inhalationsversuche ist, dass 1 Tropfen = 0,045 g Umbellulon genügt, um bei einem Frosch auf dem Wege der Inhalation eine vollständige und

ausserordentlich tiefe Narkose zu erzielen, auf die aber auch bei längerer Einwirkung grösserer Dosen, als unbedingt zur Narkose erforderlich sind, durchweg Erholung folgt. Bei Zusatz von Umbellulon zu Wasser, in dem sich ein Frosch befindet, erfolgt ebenfalls Narkose.

IV. Subkutane Injektionen an Fröschen.

Versuch 1.

Eine Esculenta bekommt um 3 Uhr 30 Minuten $^1/_3$ Tropfen Umbellulon subkutan in physiologischer Kochsalzlösung zur feinen Emulsion zerschüttelt, eine zweite $^1/_2$ Tropfen. Schon nach 5 Minuten sind beide tief narkotisiert und völlig gelähmt. Am nächsten Morgen ist der Frosch mit nur $^1/_3$ Tropfen bereits wieder imstande, Kriech- und Hüpfbewegungen auszuführen; er kann sich auch mit einer gewissen Anstrengung aus der Rückenlage umkehren, wenn man ihn kneift. Er ist also schon recht erholt. Der Frosch mit $^1/_2$ Tropfen dagegen liegt noch wie tot. Da er auch am nächsten Morgen noch genau dasselbe Bild darbietet, wird das Herz freigelegt, es steht in Systole still. Der freigelegte Nervus ischiadicus ist leitungsfähig, es besteht also keine Kurarewirkung.

Der Frosch mit nur $^1/_3$ Tropfen ist in einer riesigen Unruhe, er springt bei der geringsten Berührung wie toll gegen das Glas, ist also wieder im Vollbesitz seiner motorischen Leitung.

Versuch 2.

Einer Esculenta wird um 4 Uhr $^1/_4$ Tropfen Umbellulon in den Rückenlymphsack gespritzt. Schon nach 5 Minuten erträgt sie die Rückenlage. Nach 1 Stunde zeigt sie bereits erhebliche Narkose, es besteht aber noch ein gewisser Tonus der Muskulatur. Am nächsten Morgen ist sie schon wieder ziemlich erholt, kann sich jedoch noch nicht aus der Rückenlage umkehren, doch macht sie schon kräftige Springbewegungen. Nach weiteren 24 Stunden ist sie völlig erholt und absolut normal.

Versuch 3.

Eine Esculenta bekommt um 11 Uhr $^1/_6$ Tropfen Umbellulon subkutan injiziert. Nach 1 Stunde, in der ein gewisses Excitationsstadium zu beobachten war, erträgt das Tier die Rückenlage für einige Zeit und lagert sich dann nur mit grosser Mühe richtig. Nachmittags ist ihm nichts mehr anzumerken, es verhält sich völlig normal.

Ergebnis: $^1/_3$ Tropfen = 0,0155 g Umbellulon subkutan machen tiefe Narkose binnen weniger Stunden. Der Narkose folgt dann völlige restitutio ad integrum. Kleinere Dosen haben nur mehr oder weniger starke Herabsetzung der Berührungsempfindung und Ataxie zur Folge. Wirksam ist aber noch die Hälfte, $^1/_6$ Tropfen. Diese kleineren Dosen führen jedoch nicht zur tiefen Narkose. Dosen, die $^1/_3$ Tropfen überschreiten, machen in sehr viel schnellerer Zeit Narkose, haben aber den Tod zur Folge.

V. Versuche an Warmblütern.

Versuch 1.

Ein Kaninchen von 570 g Gewicht erhält um 11 Uhr 1 ccm Umbellulon subkutan. Es wird nach 15 Minuten schwankend auf den Beinen und um 11 Uhr 25 Minuten liegt es wie schlafend auf der Seite. Herzschlag und Atmung sind regelmässig und kräftig. Um 11 Uhr 40 Minuten wird der Herzschlag schwach, und nach weiteren 10 Minuten ist es tot. Krämpfe werden nicht beobachtet. Die Sektion ergibt nichts.

Letale Dose pro kg 2 ccm.

Versuch 2.

Ein Kaninchen von etwa 1500 g bekommt um 12 Uhr 15 Minuten 0,4 ccm des Oels 10fach verdünnt als Emulsion subkutan. Es frisst um 3 Uhr noch, ist aber schon jetzt und am folgenden Tage nicht ganz gesund, wird vielmehr immer appetitloser und entleert noch am dritten Tage Eiweissharn. Dann folgt Erholung. 8 Tage nach der ersten Injektion erhält es nochmals 1 ccm subkutan abends um 5 Uhr. Nach 15 Minuten ist das Tier wie trunken, dann folgt eine tiefe Narkose und über Nacht der Tod. Letale Dose pro kg $^2/_3$ ccm Gewicht post mortem 1400 g. Die Sektion ergibt unter dem Endocard des linken Ventrikels ausgedehnte frische Blutaustritte, einige auch unter dem Pericard und etwa 10 Stück linsengrosser in der Schleimhaut des Magens im Fundus. Leber und Nieren o. B.

Ergebnis: Dass das Umbellulon subkutan injiziert auch auf Warmblüter eine narkotische Wirkung herbeizuführen imstande ist, beweisen vorstehende Versuche an Kaninchen zur Genüge. Aber diese Wirkung ist von gefährlichen Nebenerscheinungen begleitet.

VI. Versuche zur Prüfung der hämolytischen Kraft des Umbellulons.

Von einer 1 %igen Lösung von Menschenblutkörperchen (ohne Serum) eines Erwachsenen in physiologischer Kochsalzlösung werden 10 ccm mit 1 Tropfen, weitere 10 ccm mit 2 Tropfen Umbellulon versetzt. Nach 24 Stunden erscheinen beide Lösungen gleichmässig hellrot gefärbt. Ein Bodensatz ist nicht wahrzunehmen. Beim Spektroskopieren ergeben sich in beiden Gläschen die beiden Oxyhämoglobin-Streifen im Grün in ausgeprägtester Weise.

Um die Grenze auszuprobieren, wurde in der Verdünnung fortgeschritten, und es stellte sich heraus, unter Heranziehung genügender Kontrollversuche, dass noch bei 1 Tropfen Umbellulon auf 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 2 ccm Blut totale Hämolyse eintrat, also eine ziemlich starke Wirkung. Die Grenze

ist, in Gewichtsverhältnissen des Umbellulons zur Flüssigkeit ausgedrückt, 1 : 1100. Ich muss mich hier damit begnügen, dies Resultat zu konstatieren. Es bedarf eines Vergleiches mit der Wirkung vieler anderer aetherischer Substanzen auf Blutkörperchen, der anderweitig gemacht werden wird.

VII. Die antiseptische Kraft

des Umbellulons wurde in der oben geschilderten Weise geprüft, und ist aus Tabelle 5a zu ersehen. Sie ist eine recht erhebliche, wenn auch nicht ganz so starke wie die des Menthenons. Es nimmt den 20. Platz ein.

Geben die vorstehenden Versuche des Anhangs mit Umbellulon und mit Menthenon auch bis jetzt noch keine Handhabe zu einer praktischen Verwendung dieser beiden Stoffe, so lichten sie doch zusammen mit den zwei Versuchsreihen der vorhergehenden Arbeit immer mehr und mehr das Dunkel, welches in pharmakologischer Hinsicht bisher über den aetherischen Oelen lag. Sobald die letzte darüber lagernde Wolke geschwunden sein wird, werden diese Stoffe in viel, viel ausgedehnterem Grade als pharmakologische Agentien herangezogen werden als bis jetzt und werden der leidenden Menschheit gewiss dann recht viel Nutzen bringen. Mit dem Ausdruck dieser Hoffnung schliesse ich.

Die bei weitem grösste Zahl der untersuchten aetherischen Oele und der Derivate sind mir in der zuvorkommendsten Weise von der Firma Schimmel & Co. in Miltitz kostenlos zur Verfügung gestellt. Es wurden mir aber auch einige Substanzen von den Firmen Nördlinger-Flörsheim und Deppe-Hamburg freundlichst überlassen.

Alphabetisches Literaturverzeichnis.

Marco Almagià, Ueber die toxische Wirkung des Chinins auf die Nervenzentren. Att. R. Accad. dei Lincei (5) 20, I, 1911, S. 592; Ref. im Chem. Cbl., Jahrg. 1911, Bd. II, S. 376.

Ivar Bang, Chemie und Biochemie der Lipoide. Wiesbaden 1911, S. 2.

Behring, Der antiseptische Wert der Silberlösung. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1887, Nr. 37, 38.

O. Binz, Ueber Schlafmittel. Saekular-Artikel. Berliner klinische Wochenschrift. 1900, Nr. 40.

C. F. Bohm, Ueber die Wirkung des aetherischen Absinthöls. Inaug.-Diss., Halle 1879.

Bordas u. Touplain, Ueber die ursprüngliche Azidität der Milch. Compt. rend. de l'acad. des sciences de Paris, 152, S. 1274—76.

Brüning, Ueber das Verhalten des Schwefels zu Milch und Milchpräparaten sowie zur Schleimhaut des Magendarmkanals. Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie. 3. Band, 1906.

Brüning, Aetherische Oele und Bakterienwirkung in roher Kuhmilch. Centralblatt für innere Medizin. 27. Jahrg., 1906, Nr. 14. Vgl. Bericht Oktober 1906, S. 155.

K. Bürker, Münchener medizinische Wochenschrift. Jahrg. 57, Nr. 27. Juli 1910.

Coupin, Compt. rend. de l'acad. des sciences de Paris, 1911, I, S. 529.

Gg. Dragendorff, Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker und Zeiten. Stuttgart 1898, S. 224.

Eberlein, Die technische Verwendung der Bakterien in milchwirtschaftlichen Betrieben. Zeitschrift für angewandte Chemie. Heft 27. 7. Juli 1911. Leipzig. Verein deutscher Chemiker.

Ellinger, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1908. Suppl. zu Bd. 60. Schmiedeberg Festschrift.

W. Grimmer, Chemie und Physiologie der Milch. Berlin 1910. Verlag Parey.

Guillery, Bullet. Academ. Royal med. de Bruxelle. 1878, Bd. 12. Zitiert in: Therapeutics, its principles and practice. By St. C. Wood. Philadelphia 1891, S. 808.

Heinz, Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. Jena 1905.

Reinh. Henze, Das aetherische Senföl. Inaug.-Diss., Halle 1878.

Lud. Hermann, Archiv für Anatomie und Physiologie. Physiol. Abt., Jahrg. 1866.

H. Hildebrandt, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 48, 1902, S. 451.

Th. Husemann, Studien über Krampfgifte. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 8, 1878, S. 102.

Fr. Jürss, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen einiger als Volksabortiva benutzter Pflanzen, Taunacetum, Thuja, Myristica. Stuttgart 1904. Verlag Enke.

E. R. Kobert, Beiträge zur Terpentinölwirkung. Inaug.-Diss., Halle 1877.

E. R. Kobert, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 15, 1882, S. 49.

E. R. Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904.

K. Kobert, Systematische Versuche über antiseptische Wirkung von aetherischen Oelen und Bestandteilen derselben. Handelsberichte von Schimmel & Comp. Okt. 1906.

K. Kobert, Ueber die antiseptische Wirkung terpenfreier und terpenhaltiger aetherischer Oele. Pharmazeut. Post 1907.

H. Kühl, Joghurt. Süddeutsche Apothekerzeitung. 1911.

Lalou, Contribution à l'étude de l'essence d'Absinthe et de quelques autres essences. Paris 1903.

A. Lapin, Zur Pharmakologie der Camphergruppe und der aetherischen Oele. Inaug.-Diss., Jurjew 1893.

K. B. Lehmann, Archiv für Hygiene. Bd. 74, 1911, S. 1.

K. B. Lehmann u. R. O. Neumann, Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologischen Diagnostik. Teil II. München 1907. Verlag von J. F. Lehmann.

Dr. Luftensteiner, Aetherische Oele und deren Geruchträger. Pharm. Post, Nr. 70, 71, Jahrg. 44. Wien, Sept. 1911.

S. D. Marcusson, Das Pfefferminzöl. Inaug.-Diss., Halle 1877.

H. Martindale, Antiseptic Powers of Essential Oils. The Pharmaceutical Journal and Pharmacist. 3. Dez. 1910, S. 668.

H. H. Meyer u. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. Wien und Berlin 1910.

E. Overton, Studien über Narkose. Jena 1901.

Hans Pries, Zur Kenntnis der Inhaltsstoffe von Fagara xanthoxyloides. Lam Ber. d. Deutschen Pharmazeut. Gesellsch. 21. Jahrg., Heft 4, 1911.

Power u. Lees, Chem. Cbl. 1904, I, S. 1607 und II, S. 330.

K. Schern, Die Säurebestimmung und die Labhemmprobe der Milch. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1911, Nr. 20, S. 933.

H. Schmidt, Ueber sogenannte Reduktion der Milch. Archiv für Hygiene. 1906, Bd. 58, S. 313.

Paul Schreiber, Das Rosmarinöl. Inaug.-Diss. 1878.

Weigmann, Handbuch der Milchkunde. Herausgegeben von Dr. Paul Sommerfeld. Wiesbaden 1909. Verlag Bergmann.

Inhaltsübersicht.

Seite

Einleitung 1

Hauptteil I. Versuche über die narkotische Wirkung der aetherischen Oele 9

1. Versuchsanordnung 9
2. Zusammenfassung der Ergebnisse und Tabellen 15
   a) Tabelle mit Anordnung der Stoffe nach der Stärke der Wirkung auf Fische 18
   b) Tabelle mit Anordnung derselben Stoffe nach chemischen Gruppen 20
   c) Tabelle mit Anordnung der Stoffe nach der Stärke der Wirkung auf Kaulquappen 21
   d) Tabelle der Inhalationsversuche an Kröten 22
   e) Tabelle der Injektionsversuche an Fröschen 23
   f) Kritische Besprechung der Ergebnisse 24

Hauptteil II. Versuche über die antiseptische Wirkung der aetherischen Oele 27

1. Versuchsanordnung 34
2. Zusammenfassung der Ergebnisse und Tabellen 36
   a) Tabelle mit Anordnung der Stoffe nach der Stärke der Wirkung 39
   b) Tabelle mit Anordnung derselben Stoffe nach chemischen Gruppen 40

Schluss: Vergleichende Betrachtung über das Schlussresultat 43

Anhang: I. Einige Versuche zur Kenntnis der Wirkung des Δ^1-Menthenons-3 45

II. Einige Versuche zur Kenntnis der Wirkung des Umbellulons .. 57

Kommissionsverlag von H. Warkentien in Rostock i./M.

Prof. Dr. E. Schwalbe

Ueber Doppelmissbildungen.

Rostock, 1909. ℳ 0,50.

Prof. Dr. R. Kobert

Ueber die Einwirkung von Enzymen auf Alkaloide, Glykoside und Ester.

Rostock, 1909. ℳ 0,80.

Prosektor Dr. Erich Martini

Darwinismus und Zellkonstanz.

Mit Textfiguren.

Rostock, 1909. ℳ 0,50.

Prof. Dr. Ludwig Will

Ueber das Vorkommen kontraktiler Elemente in den Nesselzellen der Coelenteraten.

Mit 1 Doppeltafel und 3 Textfiguren.

Rostock, 1909. ℳ 2,50

Prof. Dr. Ludwig Will

Die Klebkapseln der Aktinien und der Mechanismus ihrer Entladung.

Mit 2 Tafeln.

Rostock, 1909. ℳ 3,00.

Prof. Dr. Franz Honcamp

Ueber die Verwertung der Cellulose im Tierkörper.

Rostock, 1909. ℳ 1,00.

Prof. Dr. Ludwig Will

Die sekretorischen Vorgänge bei der Nesselkapselbildung der Coelenteraten.

Mit 7 Textfiguren.

Rostock, 1910. ℳ 1,80.

Prof. Dr. R. H. Weber

Reversible und umkehrbare Prozesse. Gelieferte und geleistete Arbeit.

Rostock, 1910. ℳ 0,50.

G. F. Schwalbe

Meine Reise nach Paris im Jahre 1831 (Tagebuch eines Arztes); herausgegeben und bevorwortet von **E. Schwalbe.**

Rostock, 1910. ℳ 2,00.

Dr. M. Gonnermann

Zur kritischen Beleuchtung praktischer Verdauungsversuche.

Rostock, 1910. ℳ 0,50.

Prof. M. Wolters u. Prof. A. Michaelis

Ueber aromatische Arsenverbindungen und ihre therapeutische Verwendung bei Syphilis.

Rostock, 1910. ℳ 0,80.

Privatdozent Dr. A. Bennecke

Beiträge zur Mutterkornforschung.

Rostock, 1911. ℳ 1,00.

Prof. Dr. Otto Körner

Eine ärztliche Studienreise im Jahre 1885.

Rostock, 1911. ℳ 0,80.

Prof. Dr. E. Schwalbe

Kurpfuscher und Kurpfuscherei.

Rostock, 1911. ℳ 0,40.

Privatdozent Dr. F. K. Walter

Gehirngewicht und Intelligenz.

Rostock, 1911. ℳ 0,40.

Privatdozent Dr. Hosemann

Gefässchirurgie.

Rostock, 1911. ℳ 0,40.

Prof. Dr. R. H. Weber

Die Magnetisierbarkeit der Chromosalze.

Rostock, 1911. ℳ 0,40.

Prof. Dr. R. H. Weber

Ueber die Magnetisierbarkeit der Kobaltisalze.

Rostock, 1911. ℳ 0,30.

Ratsbuchdruckerei C. Michaal Güstrow